FACULTÉ de MÉDECINE de PARIS

Année 1967

*

264

THÈSE
pour le
DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LAUTH Henri Jean

Né le 17 Septembre 1936 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le

*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE ET AUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT HYPOTENSEUR

*

Président : M. Yves BOUVRAIN, Professeur

F A C U L T E de M E D E C I N E de P A R I S

Année 1 9 6 7

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

L A U T H Henri Jean

Né le 17 Septembre 1936 à Strasbourg (Bas-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L' ETUDE CLINIQUE ET AUX ESSAIS THERAPEUTIQUES D'UN NOUVEAU MEDICAMENT HYPOTENSEUR

Président : M. Yves BOUVRAIN, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T), Aubin (A), Bénard (H), Bénard (E), Binet (L), Bulliard (H), Cathala (J), Chabrol (E), Chailley-Bert (P), Debré (R), Rey (B), Galliard (H), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giraud, Hazard (R), Heuyer (G), Laroche (G), Lavier (G), Lelong (M), Lévy, Lévy-Solal (E), Lian (C), Marchal (G), Mathieu (P), Monod (R), Moreau (R), Moulonguet (P), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Piédelièvre (R), Quénu (J), Renard (G), Richet (C), Senèque (J), Strohl (A), Tanon (L), Verne (J).

DOYEN ..... Georges BROUET.

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	HUARD VOURC' H
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie	COUJARD
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT

../.

MM.

Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... LAROCHE (Cl.)
- - ..... BRICAIRE (H.)
- - ..... PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales ..... MAURICE (P.)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)
- ..... LEVY (Mlle J.)
Physiologie ..... BARGETON (D.)
- ..... PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... LEPAGE (F.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique ..... CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie ..... CABROL
Anatomie anthropologique ..... OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique ..... NEZELOF (Ch.)
Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DESGREZ (P.)
- - ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Histologie ..... COUJARD (R.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
- - ..... RICHET (G.)
Physiologie ..... DEJOURS (P.)
- ..... SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L.)
- ..... GOUGEROT (L.)
- - ..... ROUCAYROL
- - ..... TUBIANA (M.)
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

../.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

A) Professeurs titulaires : MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)..... LENEGRE (J.)
Clinique chirurgicale (Beaujon)..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
- - (Cochin)..... LEGER (L.)
- - (Hôtel-Dieu)..... PATEL (J.)
- - (Saint-Antoine)..... GOSSET (J.)
- - (Salpêtrière)..... SICARD (A.)
- - (Tenon)..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin). MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - - - (Foch)... PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)..... FEVRE (M.)
Clinique dz chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirgie pleuro-pulmonaire (Laennec)..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologie (Saint-Louis)..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).. CASTAIGNE (P.)
Clinique médicale (Bicêtre)..... DEPARIS (M.)
- - (Broussais)..... MILLIEZ (P.)
- - (Cochin)..... BROUET (G.)
- - (Hôtel-Dieu)..... BARIETY (M.)
- - (Lariboisière)..... SEZE (S. de)
- - (Pitié)..... DREYFUS (G.)
- - (Saint-Antoine)..... KOURILSKY (R.)
- - (Saint-Antoine)..... BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades). MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)..... JUSTIN-BESANÇON (L.)

../.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0029

Clinique médico-social du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)..... GARCIN (R.)
Clinique obstétricale (Baudelocque) ..... LACOMME (M.)
- - (Saint-Antoine)..... MERGER (R.)
Cliniqua obstétricale et gynécologique (Port-Royal)..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)..... OFFRET (G.)
- - (Cochin)..... BREGEAT (P.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
Clinique de Pédiatrie .....MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent de Paul).....THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... DROUET (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpétrière) ... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale ..... COSTE (F.)
Clinique de Stomatologie (Salpétrière) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré) .. JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) .. LAPLANE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

B) Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... ANDRE (R.)
- ..... BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... AZERAD (E.)
- ..... BOUR (H.)
- ..... CAROLI
- ..... DREYFUS (B.)
- ..... GROSSIORD (A.)
- ..... LAMBLING (A.)
- ..... LAUNAY (Cl.)
- ...A..... PAYET (M.)
- ..... PERRAULT (M.)
- ..... SIGUIER (F.)
- ..... WORMS (R.)

../.

MM.

Neurochirurgie ..... LE BEAU (J.)
Neurologie ..... LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie ..... PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..... MADURO (R.)
Pédiatrie ..... POLONOVSKI (Cl.)
- ..... ROYER (T.)
Pneumo-phtisiologie ..... KREIS (B.)
- ..... MEYER (A.)
Rhumatologie ..... DELBARRE (F.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique ..... GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale ..... CARTIER (P.)
- - ..... GONNARD (P.)
Biologie médicale ..... HARTMANN (L.)
Hématologie ..... BILSKI-PASQUIER(G.)
Maladies infectieuses ..... ROSSIER
Pédiatrie ..... NORMANN (J.)
Physique médicale ..... COURSAGET (J.)
- - ..... GREMY (F.)
Physiologie ..... GIRARD (Fr.)
Stomatologie ..... CHAPUT (Mme. A.)
Thérapeutique ..... CHASSAGNE (P.)

III. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV. - PROFESSEURS ASSOCIES

Statistique médicale et épidémiologie ..... SCHWARTZ (D.)
" " " " " ..... MONICARD (R.)

../.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.)
- - -	M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la	
Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
-	Mlle LAURENT (H.)
-	Mlle LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
- -	Mlles DUROZOY (M.-F.),
	ROBERGE (D.),
	Dr. SCHILLER (J.)

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS
---

qui m'ont encouragé de bien des manières pendant ces années d'études

Qu'ils trouvent ici, avec toute mon affection, un témoignage de ma grande reconnaissance.

à Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN

Professeur de Séméiologie médicale

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux.

à Monsieur le Docteur Cl. H. DURAND

Médecin Chef du Centre Hospitalier de Pontoise

qui nous a permis de faire ce travail dans son Service.

En hommage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Jacques GRANIER

Médecin-Attaché de Cardiologie du Centre Hospitalier de Pontoise

qui nous a inspiréset guidésdans
ce travail.

nous le prions de trouver ici l'ex-
pression de notre vive reconnaissance.

A tous mes Maîtres dans les hôpitaux :

Monsieur le Professeur L. de GENNES
Monsieur le Professeur P. MOULONGUET
Monsieur le Professeur A. DOMART
Monsieur le Professeur J. VIGNALOU
Monsieur le Professeur H. REDON
Monsieur le Professeur P. TANRET
Monsieur le Professeur M. FEVRE
Monsieur le Professeur M. BARIETY
Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI
Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY
Monsieur le Professeur P. MOLLARET
Monsieur le Docteur J. VESLOT
Monsieur le Professeur J. VARANGOT
Monsieur le Professeur R. DEGOS
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE
Monsieur le Docteur J. LACOUR
Monsieur le Docteur J. JOMAIN
Monsieur le Docteur Y. CACHIN
Monsieur le Docteur Cl.H. DURAND

- TABLE DES MATIERES

- TABLE DES MATIERES -

		Page
Table des Matières		13
CHAPITRE I :	Définition et Statistique	15
CHAPITRE II :	Rappel sur les Traitements de l'Hypertension artérielle	20
CHAPITRE III :	Le 2156 TH	28
CHAPITRE IV :	Méthode d'étude	33
CHAPITRE V :	Données numériques	39
CHAPITRE VI :	Observations	47
CHAPITRE VII :	Résultats - Analyse et Interprétation ..	101
	Résultats et Tolérance	103
	Influence des diverses composantes de l'Hypertension artérielle sur les résultats	112
	Analyse détaillée de l'activité du 2156 TH	118
CHAPITRE VIII :	Tableau récapitulatif	125
CHAPITRE IX :	Conclusions	127
CHAPITRE X :	Bibliographie	131

../.

CHAPITRE I -

- DEFINITION ET STATISTIQUE -

- DEFINITION ET STATISTIQUE -

Il nous a été permis d'étudier l'action thérapeutique d'un nouveau médicament hypotenseur le 2156 TH ou NORMATENSYL. La présente étude se propose de rapporter les observations cliniques de 28 malades et de confronter les résultats obtenus par le traitement.

Le Professeur Jean LENEGRE définit l'hypertension artérielle comme un trouble hémodyhamique caractérisé par l'élévation de la pression sanguine dans le système artériel, au-dessus des limites physiologiques.

De nombreux systèmes de régulation : nerveux, humoraux, physiques ou chimiques mettant en jeu la quasi-totalité des organes parviennent à maintenir une pression artérielle physiologique de repos remarquablement stable aux alentours del2 ou 13 cm de Hg de maxima et de 7 ou 8 cm de Hg de minima.

Le dérèglement physiologique ou pathologique de l'un quelconque de ces systèmes de régulation va provoquer une variation de la pression artérielle, rarement une diminution, le plus souvent une augmentation.

Ce déséquilibre va d'abord, le plus souvent, être compensé par les autres systèmes de régulation, de façon à maintenir une pression artérielle de repos très voisine des chiffres indiqués ci-dessus. Lorsque le déséquilibre est trop important, les systèmes de régulation ne parviennent plus à maintenir les pressions dans des limites physiologiques acceptables et une hypertension artérielle est constituée.

Une première difficulté va être de déterminer ces limites physiologiques acceptables. La pression artérielle est le résultat d'un équilibre si complexe et si instable qu'elle peut varier dans de grandes proportions d'un individu à l'autre, mais également chez un même individu en-dehors de

../.

toute atteinte pathologique. A l'inverse, les systèmes de régulations sont tellement perfectionnés qu'un état pathologique peut être très avancé et exister depuis un temps relativement long sans que les chiffres tensionnels soient pour autant nettement modifiés. Des statistiques portant sur de très larges échantillonnages ont permis de fixer de façon assez précise ces limites physiologiques. Le rapport de SMIRKS en 1961 a démontré qu'il y avait une augmentation très nette de la mortalité lorsque les chiffres tensionnels dépassaient 15 cm de Hg de maxima et 8, 5 cm de Hg de minima. Ces chiffres extrêmement bas sont trop près des chiffres physiologiques pour pouvoir être utilisés par le clinicien et la plupart des auteurs aujourd'hui sont d'accord pour parler d'hypertension lorsque la maxima dépasse 16 ou 17 cm de Hg et la minima 9 ou 10 cm de Hg. Ces chiffres-limite ne doivent d'ailleurs pas être considérés avec une rigueur mathématique et il conviendra de les interpréter enfonction du malade examiné. Il faudra se montrer beaucoup plus exigeant avec un malade jeune, alors qu'une certaine tolérance sera acceptable pour un malade âgé. De même les chiffres seront plus rigides pour un malade calme que pour un neurotonique anxieux. Enfin, toutes choses égales par ailleurs, il est admis que les chiffres tensionnels de la femme sont de 1 cm de Hg plus bas que ceux de l'homme.

Il existe entre la pression maxima et la pression minima un rapport relativement fixe donné par la formule :

$$Mx = 2\ Mn - 1 \text{ ou } Mn = \frac{Mx}{2} + 1$$

Sauf cas particuliers, tels que bradycardie ou insuffisance aortique qui augmentent la pression différentielle, tachycardie, rétrécissement aortique serré ou insuffisance cardiaque globale qui la diminuent, les chiffres tensionnels qui ne donnent pas un rapport voisin de ceux qui sont formulés ci-dessus résultent habituellement d'une erreur technique et conduisent à douter de la valeur des mesures : une différentielle anormale doit être vérifiée à plusieurs reprises par des méthodes différentes.

../.

La deuxieme difficulté qui se présente lors de l'étude de la pression artérielle ou de l'hypertension est bien en effet une difficulté technique. Il faut savoir que les chiffres obtenus sont variables suivant :

- L'heure de la journée
- La position du sujet, son métabolisme
- L'appareil de mesure utilisé, son réglage, sa précision
- L'opérateur, son degré de fatigue, ses facultés d'attention
- La technique choisie

et bien d'autres facteurs encore.

Les conditions d'examens doivent être par conséquent parfaitement définies (nous les détaillons de façon plus complète dans un chapitre ultérieur). Les résultats obtenus seront soumis à critiques et tiendront compte des conditions particulières du moment (certains impondérables ne pouvant être systématiquement évités).

Enfin, pour que cette définition soit complète, il faut se demander si l'hypertension artérielle doit être traitée, s'il faut tenter de rapprocher les chiffres tensionnels des chiffres physiologiques. Ne vaut-il pas mieux la considérer comme le résultat de régulations physiologiques c'est-à-dire comme une réaction de défense de l'organisme ? Là encore, les statistiques seules peuvent nous aider à faire la part du normal et du pathologique.

L'importance médicale et sociale de l'hypertension artérielle est considérable. Elle frappe, à des degrés divers, 20 % des individus vivants dans le monde. Très rare dans l'enfance, peu commune de 20 à 48 ans, elle augmente de fréquence avec l'âge à un point tel qu'après 60 ans, près de la moitié des sujets ont une pression artérielle élevée. Les proportions admises sont même beaucoup plus fortes dans certaines statistiques dont les auteurs sont moins tolérants pour les limites supérieures de la pression normale.

../.

De plus, ce déréglement, quelle qu'en soit l'origine, se répercute sur de nombreux organes vitaux qu'il détériore et par le fait conduit bien souvent à la mort : 50 % des hypertendus meurent d'accidents cardiaques, 20 à 25 % d'accidents cérébraux, 10 % succombent dans un tableau de néphrite azotémique.

L'hypertension artérielle est donc certainement une des plus grandes causes de mortalité du monde moderne. A ce titre, elle doit requérir toute l'attention des chercheurs qui tentent de découvrir les moyens de la combattre et toute la vigilance des praticiens qui doivent la déceler au plus tôt, en rechercher la cause avec patience et persévérance et, surtout, la traiter avec toute l'efficacité que lui permettent les moyens thérapeutiques modernes, avant qu'elle n'ait accompli au plus profond de l'organisme les terribles destructions qui sont son oeuvre habituelle.

CHAPITRE II---

- RAPPEL SUR LES TRAITEMENTS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE -

- RAPPEL SUR LES TRAITEMENTS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE -

Il faut tout d'abord constater que le perfectionnement progressif de nos procédés d'investigation clinique et biologique nous permet, dans bien des cas, de mettre en évidence des lésions anatomiques viscérales qui sont à l'origine de l'hypertension (atteinte rénale, surrénale, cardiovasculaire ou autre ...) etque nous pouvons efficacement traiter médicalement ou chirurgicalement et parfois guérir, si le traitement est mis en oeuvre de façon suffisamment précoce.

Mis à part ces traitements étiologiques et curatifs qui sont en-dehors de notre propos, le traitement médical de l'hypertension artérielle s'adresse essentiellement à la forme la plus habituelle de l'hypertension, c'est-à-dire à l'hypertension artérielle commune dite essentielle. Cependant, il n'existe aucun traitement uniforme valable dans toutes les hypertensions et le praticien doit savoir choisir dans un vaste arsenal thérapeutique les moyens les plus appropriés à mettre en oeuvre qui varient considérablement selon qu'il s'agit d'un sujet âgé porteur d'une hypertension uniquement systolique bien tolérée chez lequel suffisent quelques règles hygiéno-diététiques et l'administration de sédatifs banaux ou, au contraire, d'un sujet jeune pour lequel il faut absolument obtenir un abaissement des chiffres tensionnels pour éviter ou tout au moins pour retarder l'évolution progressive vers une aggravation inéluctable.

Nous passerons sous silence les moyens thérapeutiques anciens qui ne sont plus guère utilisés aujourd'hui : aubépine, passiflore, gui, olivier, Thiocyanate de Sodium, iode, acétylcholine et ses dérivés, extrait d'ellébore, etc...

../.

Mais avant de passer en revue les principaux médicaments hypotenseurs actuellement utilisés, il est nécessaire de rappeler l'importance des quelques règles hygiéno-diététiques communes à toutes les hypertensions. Les activités doivent être limitées ; sur le plan intellectuel notamment, il est indispensable de réduire le plus possible les soucis et de faciliter le sommeil. Les hypertendus en effet sont souvent des anxieux. Des règles diététiques strictes sont nécessaires. Elles sont dominées par le régime désodé. En fait on se contentera de recommander un régime modérément sodé et on réservera le régime strictement désodé aux hypertensions artérielles sévères ou à celles qui s'accompagnent de signes de défaillance cardiaque. Ces règles diététiques jointes à une médication sédative banale, suffisent bien souvent dans les hypertensions artérielles modérées sans trouble apparent, à amener une baisse tensionnelle appréciable. Dans les autres cas, elles sont tout aussi indispensables, mais il est nécessaire, en outre, de recourir à un traitement médicamenteux pour voir les chiffres tensionnels baisser dans des limites satisfaisantes.

Les médicaments hypotenseurs proprement dits sont aussi nombreux que les causes d'élévation des chiffres tensionnels. Il ne saurait être question d'en dresser une liste complète et nous limiterons notre étude à ceux qui sont le plus couramment utilisés.

Les Barbituriques à doses filées, les tranquillisants mineurs ont un intérêt certain bien que la portée de leur action soit nettement inférieure à celle des autres hypotenseurs.

Le Rauwolfia sous formes d'extraits totaux, d'alcaloïdes ou de certains dérivés de synthèse a une action hypotensive modérée douce et permanente, non influencée par l'orthostatisme. Les dérivés utilisés sont très

../.

nombreux. Ils ont une activité sympatholytique par action directe sur les centres cérébraux, notamment hypothalamiques et sur les terminaisons sympathiques. Ils inversent les effets périphériques de l'adrénaline. Ils manifestent en outre une action neuro-sédative et une action bradycardisante. Ils sont indiqués dans les hypertensions artérielles modérées à forte composante neurotonique et anxieuse. La toxicité est pratiquement nulle, il n'y a quasiment pas d'accoutumance. Quant à la tolérance, elle est généralement excellente.

Les traitements prolongés ou intensifs par les I.M.A.O entraînent une hypotension posturale d'apparition lente et progressive, variable avec le produit utilisé. L'étude de ces corps a montré qu'en provoquant l'inhibition de la mono amino oxydase, ils augmentent le taux de la sérotonine contenue dans l'organisme et plus particulièrement dans le cerveau et dans le coeur. Cette augmentation de la sérotonine, par action antagoniste des catécholamines circulantes, entraîne une meilleure irrigation et une meilleure oxygénation du coeur, tout en diminuant sa consommation d'oxygène. L'hypertension artérielle ne constitue donc, dans l'état actuel de nos connaissances qu'une indication accessoire des I.M.A.O.

Les ganglioplégiques dont le type est l'héxaméthonium sont les plus puissants des hypotenseurs. Il réalise une véritable sympathectomie chimique en interrompant la conduction entre les fibres pré et post-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques. Leur emploi se heurte cependant à de nombreuses difficultés :

- mauvaise absorption par voie digestive
- action parfois modeste en position couchée et par contre excessive en orthostatisme.

../.

- réduction du flux plasmatique rénal et du débit coronarien
- effet parasympatholytique gênant (sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, constipation)

Les ganglioplégiques les plus anciennement connus appartiennent à la série des méthonium. Mais du fait des difficultés de leur administration, la préférence actuelle en matière de ganglioplégique va plutôt vers les amines hypotensives, mieux tolérées.

La mécamylamine (ou Inversine) présente les avantages suivants :

- son absorption digestive meilleure et surtout plus régulière autorise son administration par voie orale
- sa durée d'action est plus prolongée
- les accidents d'orthostatisme sont moins fréquents et moins intenses qu'avec les ganglioplégiques classiques
- il en est de même pour les autres effets secondaires.

Ainsi possède-t-on avec cette substance, une médication puissante et relativement maniable à condition de prescrire une posologie lentement progressive.

Les ganglioplégiques ont été supplantés par les inhibiteurs sélectifs du système sympathique. A cette catégorie de substance appartient la gnanétidine (Isméline). Son action est proche de celle des ganglioplégiques à cette différence qu'elle n'agit pas sur le parasympathique. Elle ne provoque donc ni constipation, ni sécheresse de la bouche, ni trouble de la vision, ni rétention d'urines. Par contre, comme les ganglioplégiques, la Gnanétidine expose les malades aux méfaits de l'hypotension orthostatique. Par ailleurs, elle peut provoquer divers troubles qui lui sont propres :

. diarrhée relativement fréquente mais toujours modérée
. crampes musculaires

../.

. troubles génitaux
. troubles rénaux se traduisant par une élévation de l'urée sanguine et une tendance aux oedèmes.

Au total, si on veut bien prendre certaines précautions (posologie faible au début et très progressivement croissante), le maniement de ce médicament est relativement aisé.

Les hydralazines (Apresoline dans les pays anglo-saxons, Nepressal en France) sont très utilisés depuis plusieurs années. L'effet hypotenseur de ces substances s'explique par une action directe sur la musculature artériolaire. Contrairement à la plupart des hypotenseurs, les hydralazines augmentent le débit cardiaque et surtout élèvent le flux sanguin rénal. Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance coronarienne. Elles présentent au contraire, un grand intérêt dans les hypertensions artérielles avec fonctionnement rénal déficient. Les hydralazines sont de façon générale bien tolérées. Il faut cependant signaler la survenue possible et relativement fréquente d'incidents mineurs : céphalées, palpitations, gastralgies, myalgies. A fortes doses ou lorsqu'elles sont administrées de façon prolongée, elles peuvent donner naissance à un syndrome rappelant le lupus érythémateux.

Du fait de son action rapide mais éphémère, l'hydrozinophtalazine constitue le médicament de choix des poussées hypertensives survenant chez les hypertendus graves, surtout s'il s'agit de sujet dont le fonctionnement rénal est déficient. On l'utilise rarement comme médicament isolé de l'hypertension, mais en association avec d'autres hypotenseurs.

../.

Le mécanisme d'action de l'alpha méthyl dopa (Aldomet) est incomplètement élucidé. On sait néanmoins que l'alpha méthyl dopa agit avant tout comme substance inhibitrice de la décarboxylation de la dopa vers la dopamine (la dopamine est un degré de la synthèse de la noradrénaline). De ce fait, elle inhibe la production de la noradrénaline. En diminuant les résistances vasculaires périphériques, elle exerce un très net effet hypotenseur qui se fait rapidement sentir (2 à 4 heures après la prise), mais qui s'épuise de même.

Si son action hypotensive est inférieure à celle des précédents, sa tolérance est par contre très satisfaisante. Les effets secondaires sont peu importants : lassitude et somnolence peuvent s'observer en début de traitement mais disparaissent rapidement. Beaucoup plus rares sont les céphalées, la sécheresse de la bouche, quelques troubles digestifs.

L'effet hypotenseur est nettement majoré par l'association de petites doses de salidiurétiques.

L'action hypotensive des diurétiques thiaziques s'explique par la diminution du volume plasmatique qu'ils provoquent. Les salidiurétiques paraissent en outre avoir une action hypotensive propre par l'intermédiaire d'une hypokaliémie. Ils doivent être utilisés en association avec d'autres hypotenseurs (effet de potentialisation) de façon continue en contrôlant régulièrement la kaliémie. La seule contre-indication à leur emploi est représentée par l'insuffisance rénale sévère.

Les spirolactones ont une action hypotensive par effet antagoniste de l'aldostérone. De plus, elles potentialisent l'effet des diurétiques thiaziques.

../.

Les hypertensions artérielles avec hyperaldostéronisme secondaire sont très fréquentes. Elles groupent des faits divers du point de vue étiologique et anatomo-pathologique. Les caractères communs qui les réunissent sont, sur le plan symptomatique, l'association hypertension-hypokaliémie et sur le plan pathogénique l'existence d'une souffrance rénale aboutissant à une production exagérée de rénine provenant soit des deux reins soit de l'un d'entre eux.

En pratique, il convient donc de distinguér dans ce cadre deux catégories d'hypertension artérielle :

- les hypertensions artérielles avec anomalies vasculo-rénales unilatérales qui posent de très difficiles diagnostics étiologiques et nécessitent des investigations très poussées, mais qui sont très souvent curables par la chirurgie.

- les hypertensions artérielles essentielles sévères ou malignes qui résultent de lésions artériolaires interlobaires diffuses et pour lesquelles les spirolactones représentent un traitement de choix.

En conclusion, grâce aux hypotenseurs majeurs découverts dans ces dix dernières années, le traitement médical de l'hypertension artérielle est devenu plus actif et mieux toléré. Il ne permet pas encore toujours un traitement satisfaisant de toutes les hypertensions. C'est pourquoi les chercheurs essayent de trouver des dérivés chimiques de ces produits qui soient plus maniables et mieux tolérés ou d'obtenir des associations médicamenteuses donnant des actions plus douces et plus durables.

CHAPITRE III -

- LE 2156 TH -

- LE 2156 TH. -

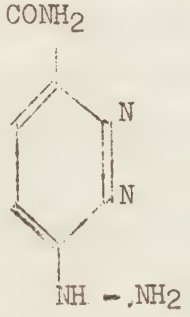
L'action hypotensive des hydralazines est relativement lente, progressive et prolongée, celle des ganglioplégiques est notablement plus rapide mais de durée beaucoup plus courte.

Depuis plusieurs années, les recherches ont consisté à synthétiser des représentants nouveaux plus actifs et mieux tolérés de ces deux classes de drogues en vue de les associer de manière :

- à pouvoir les employer simultanément à des doses moindres
- à réduire significativement les effets latéraux de chaque classe
- à compléter leurs modalités d'action respective afin d'obtenir un pouvoir hypotenseur mieux étalé dans le temps et plus spécifiquement adapté aux traitements prolongés et ambulatoires des hypertensions artérielles essentielles.

Répondant à cette recherche, le 2156 TH est l'association de deux corps nouveaux :

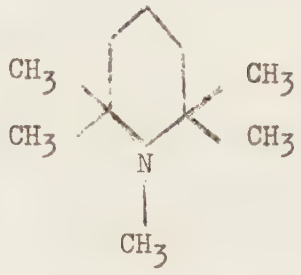
- l'Hydrazino 3 Carbamoyl 6 Pyridazine ou 1325 TH



dont le pouvoir hypotenseur est environ trois fois supérieur à celui de l'Hydralazine alors que l'effet tachycardisant reste inférieur.

../.

- Le Pentaméthyl 1, 2, 2, 6, 6 pipéridine ou pempidine



qui diffère chimiquement des ganglioplégiques classiques puisqu'il s'agit d'une amine tertiaire hétérocyclique.

Elle se distingue foncièrement des dérivés de type ammonium quaternaire par la sélectivité de son point d'impact comme inhibiteur électif du sympathique post-ganglionnaire et par une absorption intestinale beaucoup plus rapide et complète ce qui permet son administration per os évitant le recours à la voie parentérale.

Le 2156 TH est une association de :

- hydrazino 3 carbamoyl 6 pyridazine ..... 1 partie (1325 TH)
- tartrate de pempidine ..... 0,25 partie

Les essais toxicologiques et pharmacologiques en ont été effectués par le Professeur Bargeton. Ces essais ont consisté en :

- la détermination de la relation mortalité-dose en administration orale chez la souris
- l'étude de la tolérance chronique en administration orale prolongée chez le rat
- l'étude de l'action d'une administration orale unique sur la pression artérielle et sur la fréquence cardiaque du rat éveillé
- l'étude de l'action de l'administration prolongée sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le débit sanguin rénal du rat éveillé.

../.

Tous ces essais ont été effectués comparativement et simultanément avec un lot de 2156 TH et un lot de chacun de ses constituants 1325 TH et tartrate de pempidine.

Ils permettent de conclure qu'en administration orale unique chez la souris aussi bien qu'en administration prolongée chez le rat, la toxicité du 2156 TH est comprise entre celle de ses deux constituants . La DL 50 est de :

- 273 mg/Kg pour le 2156 TH
- 173 mg/Kg pour le 1325 TH
- 451 mg/Kg pour le tartrate de pempidine

Les essais de toxicité en administration prolongée ont porté sur l'étude de la croissance pondérale, la surveillance hématologique et les examens histologiques des différents organes des animaux traités pendant 8 semaines.

En administration orale unique chez le rat, le 2156 TH présente des avantages sur le 1325 TH puisque l'on peut obtenir la même action sur la pression artérielle avec des effets latéraux indésirables moindres. Ce dernier point est en particulier vérifié en ce qui concerne la fréquence cardiaque : à abaissement de pression artérielle égal, le 2156 TH provoque moins de tachycardie que n'en provoque le 1325 TH.

En administration prolongée chez le rat, des résultats comparables aux précédents ont été obtenus : un abaissement de la pression artérielle a pu être maintenu stable au cours d'un traitement de 12 semaines. Cette baisse de pression artérielle est accompagnée d'une tachycardie trop faible pour avoir une signification pratique. L'administration de doses élevées entraîne un abaissement de la résistance hémodynamique rénale ce qui comporte comme conclusion importante que le 2156 TH diminue l'irrigation sanguine rénale moins que celle des autres parties du corps.

../.

Ce résultat, thérapeutiquement très intéressant, laisse penser que le 2156 TH pourra obtenir un abaissement de la pression artérielle sans retentir fâcheusement de façon marquée sur les fonctions rénales. Il convient de remarquer que douze semaines représentent une fraction importante de la durée de vie totale du rat. Cette durée équivaudrait à deux ans environ pour l'espèce humaine.

L'écart entre les doses thérapeutiquement actives et celles qui provoquent les premières manifestations d'intolérance, en administration prolongée (de 5 à environ 200 mg/Kg) est considérable et permet de préjuger d'une grande maniabilité du 2156 TH.

Enfin une étude complémentaire a porté sur la "Prévention de l'hypertension expérimentale du rat par administration prolongée de 2156 TH". Chez des rats normotendus, en début de traitement, on a provoqué une hypertension artérielle par administration simultanée pendant huit semaines de DOCA et de soluté salé physiologique. L'élévation de la pression artérielle se développe progressivement et régulièrement pour atteindre en fin de traitement une valeur qui représente environ 20 % de la pression initiale. L'administration de 2156 TH dans le régime : - d'une part prévient le développement de l'hypertension ; en fin de traitement, l'élévation de pression ne représente que 10 % de la valeur de la pression artérielle initiale.

- d'autre part, atténue les effets fâcheux de l'administration de la DOCA constatés à la fois sur la fréquence cardiaque et sur le poids.

L'ensemble de ces constatations est un accord avec les tendances généralement exprimées actuellement, selon lesquelles, en matière de médicaments hypotenseurs, l'association de corps agissant par des mécanismes différents permet d'obtenir une plus grande activité et une meilleure tolérance.

../.

CHAPITRE IV -

- METHODE D'ETUDE -

- METHODE D'ETUDE -

Compte tenu de ces particularités pharmacodynamiques tout à fait séduisantes nous avons été amenés à expérimenter l'activité thérapeutique de ce nouveau médicament, le 2156 TH, répondant à la formule détaillée suivante :

Hydracarbazine	3 mg
Pempidine	0, 75 mg
(sous forme de tartrate acide	1, 50 mg)

Amidon de blé Lactose Carboxymethylcellulose sodique Talc Stéarate de Magnésium	q.s.p. un comprimé de 0, 10 g.

Notre expérimentation s'est déroulée au Centre Hospitalier de PONTOISE. Le recrutement des malades s'est fait de deux façons différentes :

- soit des malades adressés par leur médecin-traitant pour pratiquer le bilan d'une hypertension artérielle (ou de l'un de ses symptomes) et mettre en oeuvre un traitement.
- soit des malades hospitalisés pour une autre maladie et pour lesquels l'hypertension artérielle était révélée au cours de l'examen. Il faut d'ailleurs savoir que les résultats ont été plus difficiles à interpréter chez cette deuxième catégorie de malades, les deux affections pouvant retentir l'un sur l'autre ainsi que leur traitement.

Dans la mesure du possible, notre étude s'est divisée, dans le temps, en trois phases :

../.

. Pendant quelques jours d'abord, mise au repos complet, associée au régime désodé et si besoin, à quelques sédatifs afin de faire la part de ce qui revenait au facteur neurogène dans cette hypertension.

Au cours de cette période, il fallait également pratiquer tout le faisceau d'examens au terme duquel on devait pouvoir :

- établir le bilan de l'hypertension artérielle
- suspecter une étiologie lorsqu'il en existait une
- connaître la gravité de son retentissement vasculaire, cardiaque et rénal et préjuger de son génie évolutif.

. Puis mise au traitement à dose progressive jusqu'à obtenir la dose efficace et fixer la dose d'entretien. Pendant cette période de traitement hospitalier de 15 à 20 jours en moyenne, il fallait répéter régulièrement les examens les plus perturbés du bilan initial pour constater une éventuelle amélioration. A la fin de cette période, le malade reprenait progressivement de l'activité.

. Enfin, après leur sortie du Service, nous avons essayé de suivre les malades sous traitement ambulatoire, soit en les revoyant régulièrement à la consultation externe du service, soit en demandant à leur médecin-traitant de bien vouloir les suivre et nous communiquer les résultats. Quelle que soit l'alternative choisie, cette surveillance d'un traitement ambulatoire s'est avérée très difficile et bon nombre des malades ont échappé à notre surveillance lors de leur sortie du Service.

La surveillance d'un malade hypertendu pose elle-même un grand nombre de problèmes auxquels il faut veiller si on veut éviter l'accumulation de nombreuses petites erreurs qui viendraient fausser considérablement

../.

les résultats et les rendre ininterprétables. Pour les éliminer dans la mesure du possible, nous avons pris un certain nombre de précautions et nous nous sommes efforcés de mettre nos malades dans des conditions de stabilité relative pendant la durée du traitement :

- en les obligeant à respecter un horaire strict notamment en ce qui concerne le sommeil, la toilette et les repas.
- en leur imposant un repos au lit d'au moins une heure avant la prise des tensions.
- en enregistrant les tensions, toujours à la même heure, avec le même appareil, au même bras et par la même personne.
- de temps à autre, la tension artérielle était prise d'abord sur le malade couché, puis une deuxième fois après un procubitus de cinq minutes.

Il n'en reste pas moins que, les chiffres tensionnels sont sujets, chez tout le monde, à de larges variations et chez les hypertendus encore plus que chez les normotendus. De plus, l'absence de parallélisme entre les variations voire les améliorations tensionnelles, la persistance ou la disparition des troubles fonctionnels, l'amélioration ou l'aggravation des fonctions cardiaques et rénales vient encore compliquer l'interprétation des résultats thérapeutiques. C'est dire, qu'en matière de drogues hypotensives, les grandes statistiques perdent tout intérêt et qu'il nous paraît préférable d'analyser le détail des diverses observations étudiées dont la valeur probante n'est pas fonction du grand nombre de cas sur lesquels elles s'appuient.

C'est pourquoi,plus qu'aux chiffres manométriques, c'est à l'ensemble des résultats du bilan que nous nous intéresserons. En effet, la fiche d'un hypertendu doit préciser de nombreux détails (que nous allons essayer de résumer très brièvement) dont on surveillera l'évolution au cours du traitement.

. Une notion souvent très difficile à faire préciser est l'ancienneté

../.

de l'hypertension et sa date approximative de début. Pourtant, cette notion est capitale car elle permet de juger de son évolutivité. C'est pourquoi il est indispensable de fouiller soigneusement :

. Les antécédents du malade en passant en revue les divers appareils. En-dehors des antécédents pathologiques francs qu'il faut tous noter, il ne faut pas omettre de faire préciser :

- les habitudes de vie : activité, régime alimentaire, intoxication, anxiété ....
- les antécédents familiaux : diabète, obésité, cardiopathie et bien sûr .... hypertension.

. Les signes fonctionnels sont le plus souvent extrêmement polymorphes et peu de maladies en apporte une aussi grande variété. Nous avons noté surtout :

- les céphalées
- les troubles visuels
- les perturbations auditives
- les troubles de l'intellect : perte de mémoire, désorientation.

. Enfin, seul un examen clinique complet et minutieux et un éventail d'examens paracliniques permettent de préciser le retentissement de l'hypertension artérielle sur :

- l'état cardiaque et vasculaire pour lequel on demandera : un fond d'oeil, la prise des oscillations, un électrocardiogramme et des clichés thoraciques radiologiques.
- le fonctionnement rénal par :
  . le dosage de l'urée sanguine
  . la courbe de diurèse
  . le compte d'Addis
  . le coefficient de Van Slyke
  . la constante d'Ambard
  . l'épreuve d'élimination de la Phénolsulfonephtaléine.

../.

. les épreuves de dilution-concentration
. au besoin, l'urographie intra-veineuse

- L'appareil neurologique pour lequel l'examen clinique est fondamental pour détecter un déficit mineur. On peut préciser certains troubles latents par un tracé électro-encéphalographique.

Arrivés au terme de ce bilan, nous pouvons, quand c'est le cas, suspecter une étiologie qu'il s'agit de préciser et de traiter. Mais le plus souvent on se trouve en présence d'une hypertension artérielle essentielle pour laquelle il faut instituer un traitement hypotenseur.

Pour cette étude, nous avons choisi le 2156 TH. Nous avons commencé, le plus souvent, par une posologie faible à raison de deux comprimés par jour. Puis nous avons augmenté cette dose plus ou moins rapidement, en fonction de la gravité de l'hypertension artérielle et de la réponse aux premières prises (habituellement de deux comprimés tous les deux jours ou de deux comprimés tous les quatre jours). La dose maxima journalière s'est située vers huit à dix comprimés.

Une fois l'abaissement tensionnel recherché obtenu, le traitement a été poursuivi à la dose atteinte. Au bout de quelques jours il a fallu, revoir le dosage soit pour l'augmenter si l'effet semble insuffisant, soit, le plus souvent pour le diminuer un peu.

CHAPITRE V -

- DONNEES NUMERIQUES -

- DONNEES NUMERIQUES -

RECRUTEMENT -

Notre étude a porté sur l'observation et le traitement de :

28 malades

qui se répartissent de la façon suivante :

12 hommes

16 femmes

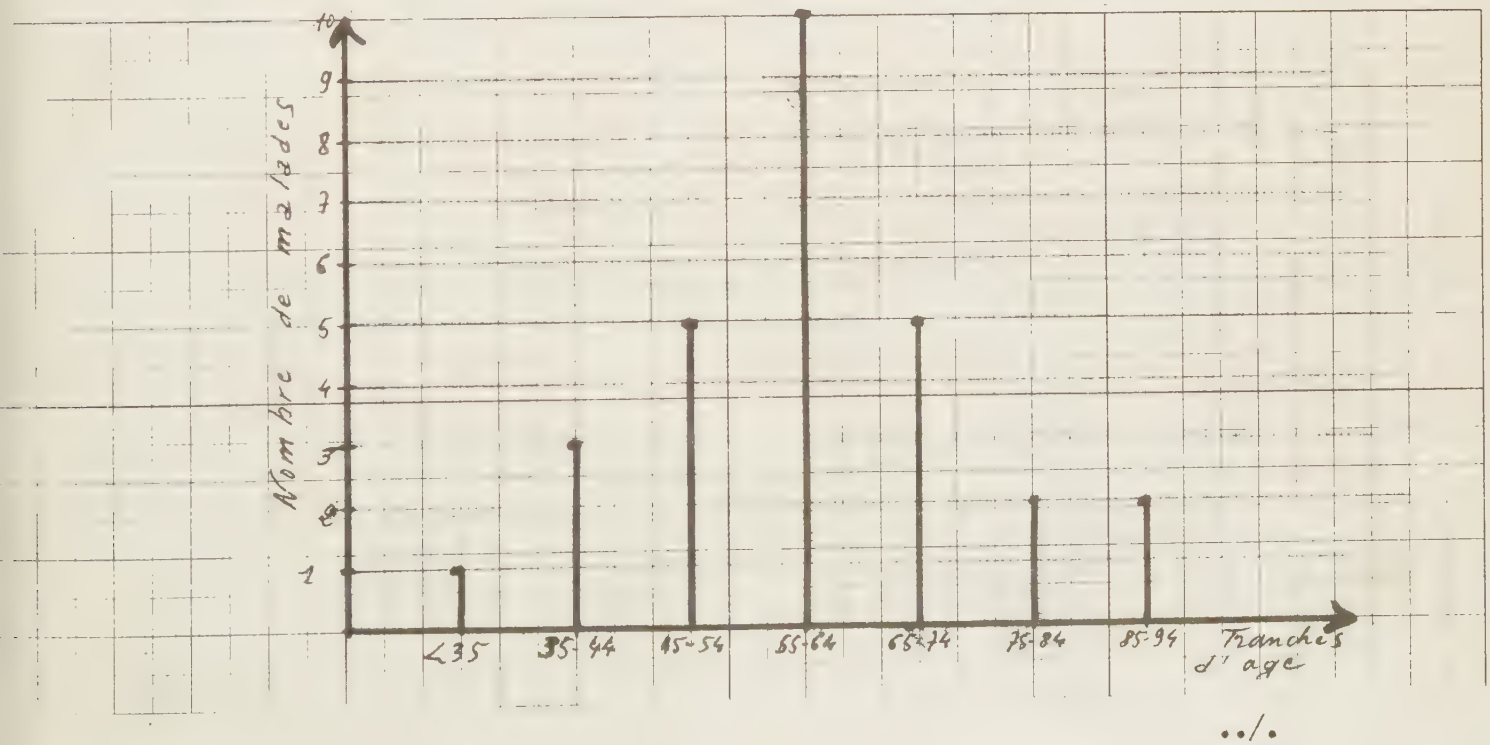
Le recrutement s'est fait de deux manières différentes :

- 22 malades hospitalisés
- 6 malades "externe"

Parmi les malades hospitalisés, six ont été suivis en consultation après leur sortie du service hospitalier.

REPARTITION DES AGES -

En groupant les malades par tranche d'âge de décennie, on obtient la courbe de fréquence suivante :



../.

Par conséquent, plus du 1/3 des malades se situe dans la tranche des 55 à 64 ans, et plus des 2/3 ont entre 45 et 74 ans.

Dans les extrêmes, nous avons traité un jeune homme de 19 ans (observation n° 24) et deux malades d'âge supérieur à 85 ans (observations n° 4 et n° 6).

DUREE DU TRAITEMENT -

Elle a été :

Inférieure à 5 jours pour 2 malades
De 6 à 15 jours pour 3 malades
De 16 à 31 jours pour 8 malades
De 2 à 3 mois pour 7 malades
De 4 à 6 mois pour 4 malades
De 7 à 10 mois pour 0 malade
Supérieure à 10 mois pour 4 malades

Il est en effet très intéressant d'observer des malades soumis à un traitement hypotenseur pendant une durée très prolongée puisque, en définitive, c'est ainsi que le médicament sera utilisé. Cela permet de vérifier l'efficacité du traitement à long terme et de déceler une éventuelle toxicité chronique.

Dans ce but, près de la moitié des observations a porté sur plus d'un mois de traitement et un septième d'entre elles ont été poursuivies pendant plus de dix mois (observations n° 1, 2, 3 et 18).

CHIFFRES TENSIONNELS -

Les chiffres tensionnels des pressions artérielles systoliques et diastoliques des malades, mesurés à leur arrivée dans le service ou lors de la première consultation ont peu de valeur à nos yeux. Ceux dont il faut tenir compte, à notre avis, sont ceux obtenus après quelques jours de repos,

../.

de régimes et d'hygiène de vie stricte. La tension artérielle mesurée à ce moment êst souvent fort différente de celle du début et ce sont ces derniers chiffres que nous retiendrons comme "tension artérielle avant traitement".

Chiffre des T.A. Mx. en cm/Hg.	Nombre de Malades		Chiffre des T.A. Mn. en cm/Hg.	Nombre de Malades	
	Avant repos	Avant traitement		Avant repos	Avant traitement
Moins de 20	3	7	8	3	2
20	4	4	9	2	5
21	3	5	10	4	11
22	3	1	11	4	6
23	5	6	12	6	2
24	1	2	13	4	1
25	3	2	14	2	0
Plus de 25	3	1	Plus de 14	0	1.

Trois malades (observations N° 14, 16 et 28) ayant été directement mis au traitement, sans période de repos préalable, les chiffres "avant repos" portent sur un total de 25 observations seulement.

On voit que la répartition est très différente avant et après la période de repos. Il est intéressant d'analyser un peu ces variations tensionnelles pendant cette période. En relevant les fréquences de ces variations, nous pouvons établir le tableau suivant :

../.

Différences	Nombre de Malades	
	Chiffres Maxima	Chiffres Minima
Augmentation	8	4
0	3	8
1	2	2
2	5	6
3	3	2
4	0	3
5	2	0
6	1	0
7	1	0

Il apparait que près de la moitié des malades ont leur tension artérielle qui a baissé de façon notoire sous l'action du repos.

En définitive, lorsque nous avons commencé le traitement par le 2156 TH, 20 malades avaient une tension systolique entre 20 et 25 cm de Hg et 19 malades, une tension diastolique entre 10 et 12 cm de Hg (voir également le tableau N° 1 page 119).

SIGNES FONCTIONNELS -

Dix huit malades se sont plaints de signes fonctionnels. Nous avons distingué les malades qui ressentent des signes fonctionnels modérés, caractérisés par un seul symptome peu intense ou intermittent (observations N° 6, 12, 14, 17, 18, 24, 26 et 27) et ceux qui ont des troubles importants

../.

polymorphes, intenses, gênant leur activité (observations N° 3, 4, 5, 8, 13, 19, 20, 23 et 25).

Le trouble le plus souvent rapporté est la céphalée qu'on retrouve chez 13 malades soit près de la moitié des hypertendus observés.

Quatre ont signalé des troubles visuels, quatre également des troubles auditifs ou de l'équilibration.

Enfin, deux malades ont souffert de déficit intellectuel, l'un par désorientation temporo-spatiale, l'autre par perte de mémoire.

SIGNES CARDIAQUES ET ATTEINTES VASCULAIRES -

Vingt deux des malades observés ont présenté des troubles cardiaques à des degrés divers. Nous les avons groupé en :

- Insuffisance cardiaque globale : 2 malades (Observations n° 6 et 13)
- Insuffisance ventriculaire gauche : 2 malades (Observations n° 1 et 10)
- Augmentation du volume cardiaque à l'examen radiologique : 5 malades (Observations n° 2, 5, 6, 9 et 21)
- Hypertrophie ventriculaire gauche : 11 malades (Observations n° 1, 2, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 21, 25 et 28)
- Signes d'ischémie ou de lésions : 9 malades (observations n° 4, 9, 11, 15, 16, 17, 20, 25 et 28)
- Blocs de branche : 2 malades (observations n° 3 et 13).

Sur le plan vasculaire :

- Sept malades ont signalé des douleurs angineuses (observations n° 8, 13, 14, 15, 16, 17 et 19)

../.

- deux malades présentent une artérite des membres inférieurs
- et deux autres malades, des épistaxis.

ALTERATION DES FONCTIONS RENALES -

Chez huit des malades, les fonctions rénales se sont révélées tout à fait normales aux investigations que nous avons pratiquées (observations n° 1, 2, 4, 9, 10, 11, 16 et 24).

Neuf autres malades ont révélé un déficit léger n'altérant que l'une ou l'autre des épreuves rénales et ne permettant pas de classer la lésion rénale dans une entité bien définie (observations n° 13, 14, 15, 21, 22, 25, 26, 27 et 28).

Huit malades enfin ont des fonctions rénales profondément altéré perturbant l'ensemble des examens pratiqués (observations n° 3, 8, 12, 17, 18, 19, 20 et 23).

FONDS D'OEIL -

Nous les avons classés selon les 4 stades de Keith, Wagener et Kernohan.:

- Fonds d'oeil normaux - : 5 malades
- Fonds d'oeil au stade I : 8 malades
- Fonds d'oeil au stade II : 8 malades
- Fonds d'oeil au stade III : 2 malades (les deux diabétiques)

TERRAIN -

Nous avons noté l'obésité chez sept malades (observations n° 1, 10, 14, 16, 20, 22 et 23). Nous n'avons tenu compte que des obésités très importantes où le malade dépasse d'au moins 25 % son poids normal.

- Deux malades sont de grands emphysémateux (observations n° 4 et 15)
- Deux autres, sont diabétiques (observations n° 3 et 26)

Enfin, le malade n° 11 est atteint d'une myopathie.

../.

ANCIENNETE -

Il est particulièrement difficile de fixer la date du début d'une hypertension qui est, le plus souvent, insidieuse. De plus, beaucoup de malades atteints d'une hypertension artérielle manifeste, l'ignorent pourtant et la supportent depuis de nombreuses années.

Nous avons donc noté depuis combien de temps le malade se savait hypertendu ou depuis quand il était traité. Nous les avons ensuite groupés de la façon la plus simple en hypertension récente connue depuis moins de cinq ans et en hypertension artérielle ancienne révélée depuis plus de cinq ans.

Huit fois il nous a été impossible de préciser une quelconque date. Six de nos malades connaissent leur hypertension artérielle depuis peu ; les quatorze autres se savent hypertendus depuis fort longtemps.

CONDUITE DU TRAITEMENT -

Le médicament a toujours été administré par voie buccale sous forme de comprimé.

Les prises ont été réparties dans la journée, deux ou trois prises selon la posologie, un ou deux comprimés à chaque prise.

Chez neuf malades, nous avons d'emblée commencé le traitement par une posologie quotidienne de six comprimés.

Un second groupe de malades a commencé le traitement avec une posologie moyenne de quatre comprimés par jour (8 malades) ou de trois comprimés par jour (4 malades).

Enfin, pour un dernier groupe de 7 malades, nous avons commencé le traitement à un ou deux comprimés par jour pour accroître les doses ensuite progressivement.

../.

CHAPITRE VI

O B S E R V A T I O N S

Observation n° 1 -

Monsieur SA... Eugène, 68 ans, entre dans le Service pour le traitement d'un oedème aigu du poumon. L'hypertension artérielle est découverte à l'occasion de cet accident. Ce malade ne présente aucun antécédent pathologique et ne se plaint d'aucun signe fonctionnel. Cependant c'est un obèse notoire.

Les chiffres tensionnels à l'arrivée dans le Service étaient de 20 - 9. Après quelques jours de repos, ils étaient encore à 21 - 9.

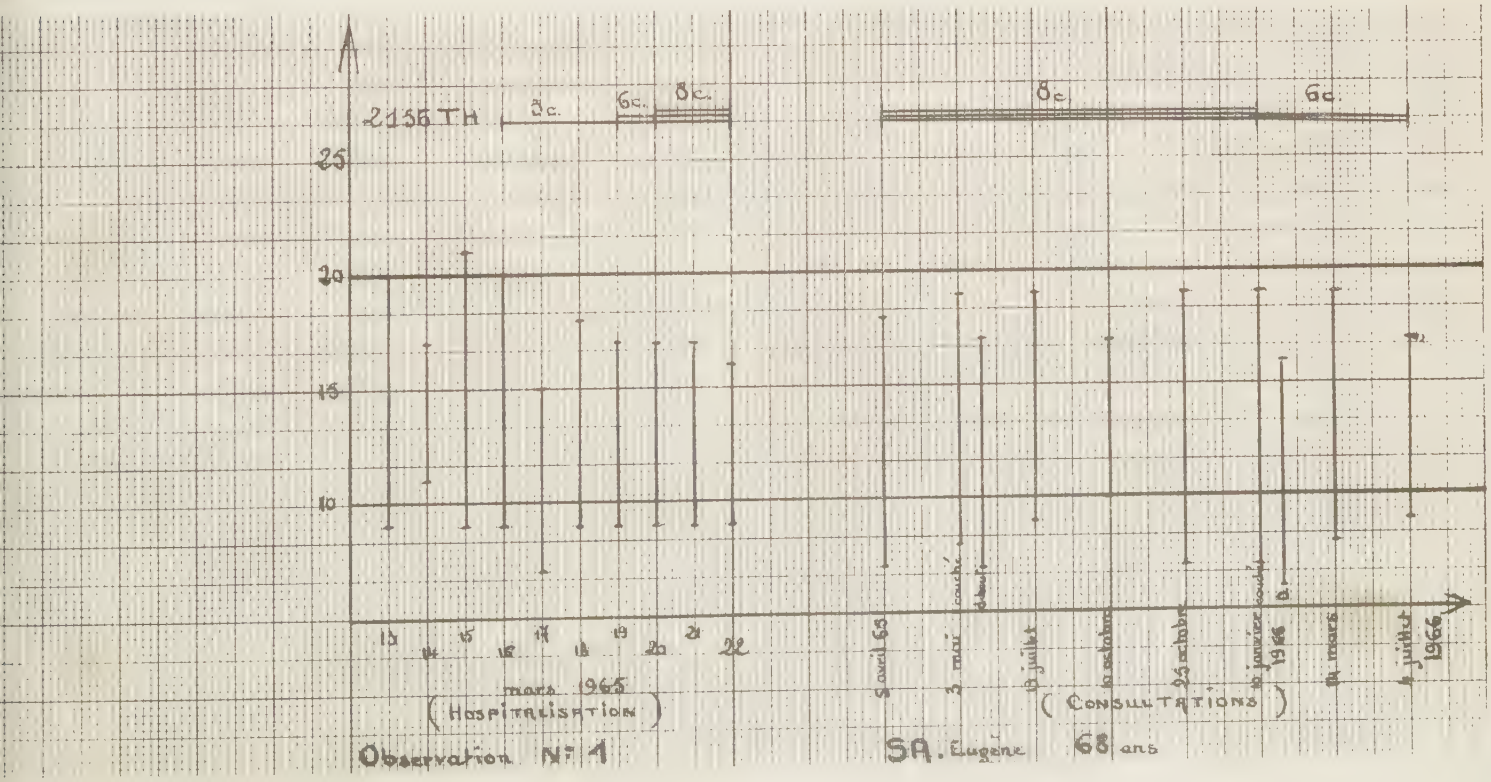
L'urée est à 0, 35 g.

Il n'y a pas d'albuminurie.

L'électrocardiogramme objective une hypertrophie ventriculaire gauche.

Par contre, le fond d'oeil ne montre pas d'altération importante.

Le traitement est commencé à la dose de 3 comprimés par jour puis progressivement élevé jusqu'à 8 comprimés. La tension artérielle est ramenée à 19 - 6 et après dix jours d'hospitalisation, le malade sort du Service.



Monsieur SA... a été encore suivi à la consultation pendant quatorze mois. La dose d'entretien a été ramenée à 6 comprimés par jour en raison d'une tendance légère à l'hypotension orthostatique. On note une nette régression des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Aucune récidive d'accident de type asystolique ne survient.

Traitements associés : Cédilanide = 20 gouttes par jour
Diurilix = 2 à 4 comprimés par semaine

Résultat : BON

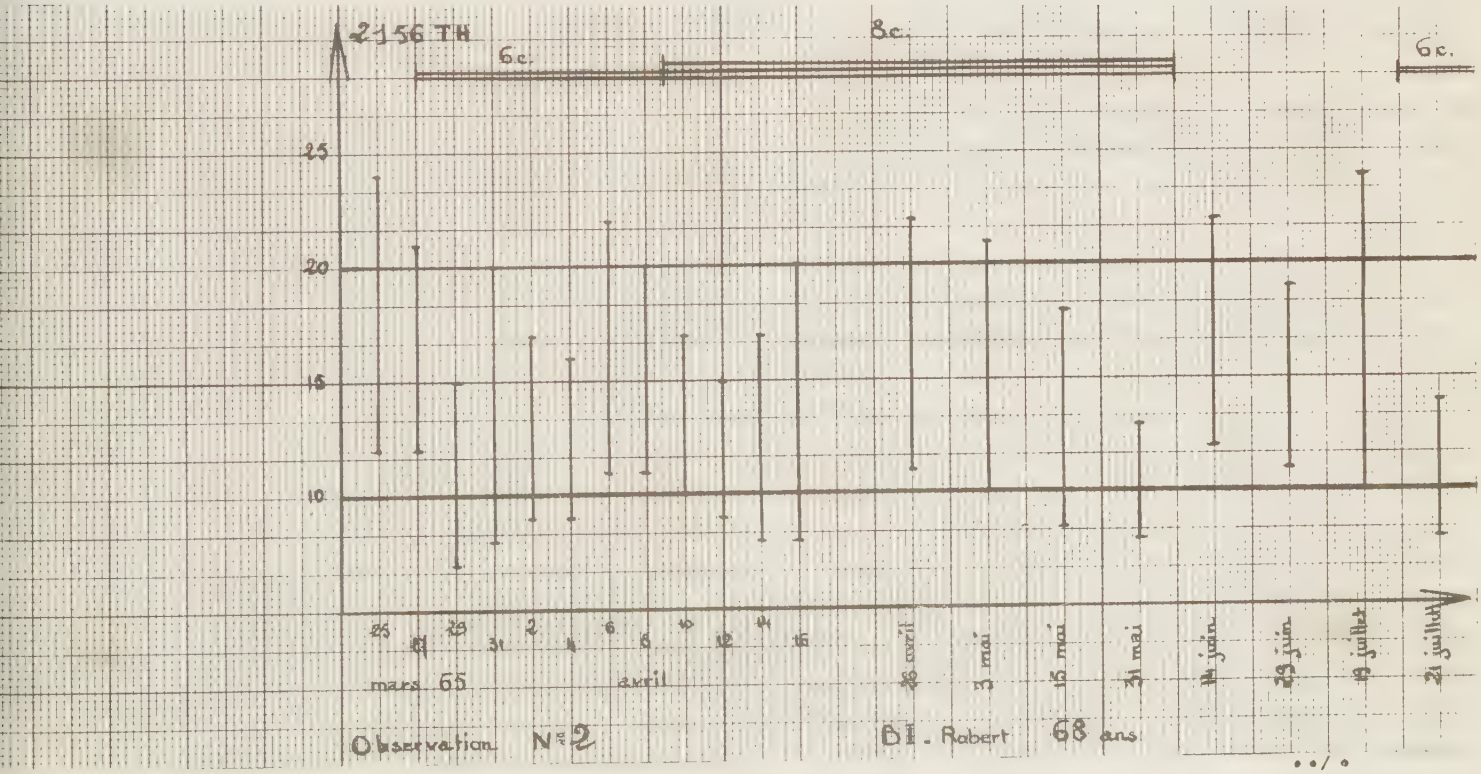
Observation n° 2 -

Monsieur BI... Robert, 68 ans, est hospitalisé pour une hypertension artérielle très sévère à 24 - 12 et apparition récente d'un déficit de l'hémicorps gauche. On note à l'arrivée quelques petits signes d'asystolie : gros foie douloureux, suboedème des membres inférieurs, oligurie, encombrement pulmonaire des bases. A la radiographie : petit épanchement pleural gauche, cardiomégalie portant surtout sur l'oreillette et le ventricule gauche.

L'étude des antécédents révèle une maladie mitrale rhumatismale très ancienne et un scléro-emphysème pulmonaire.

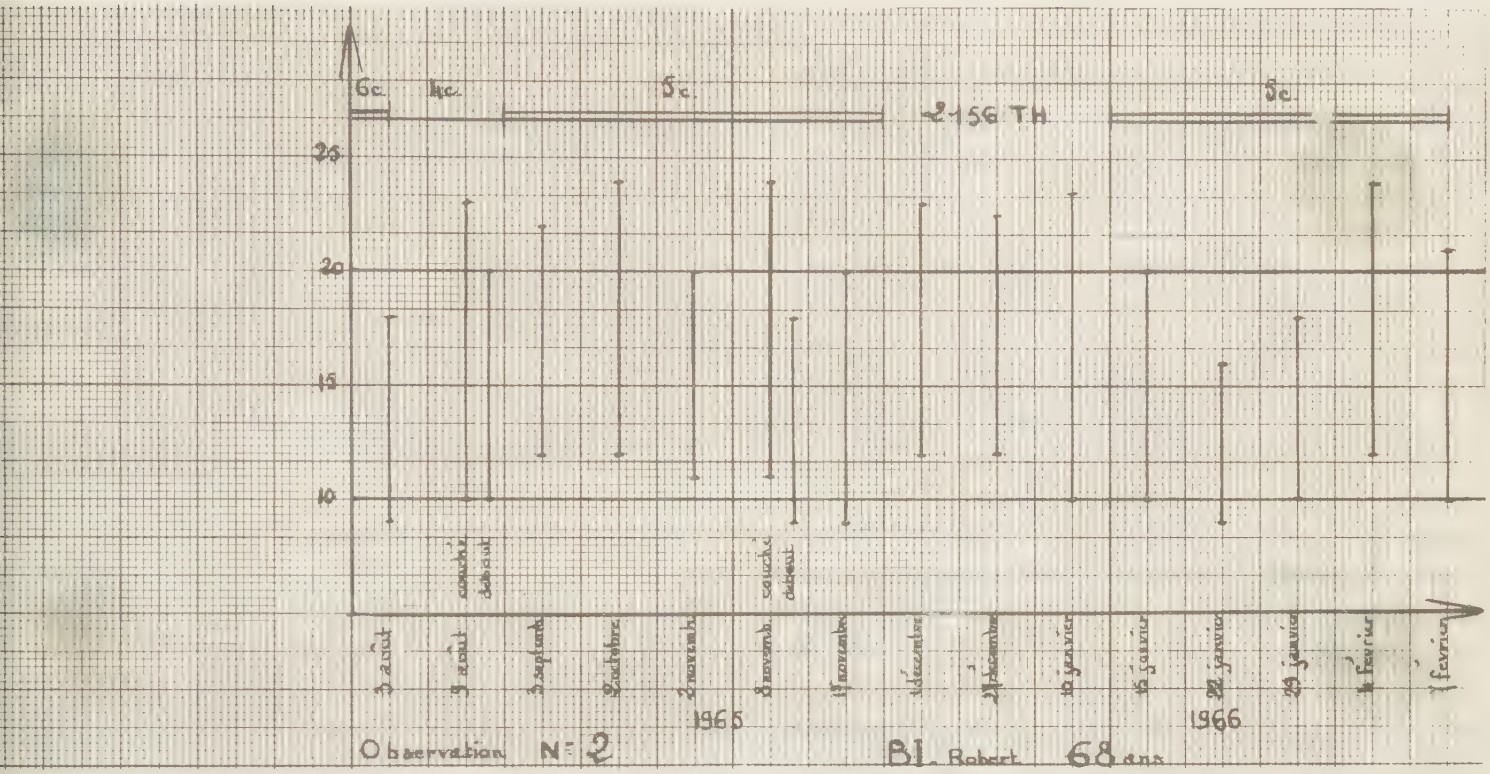
Les signes d'asystolie régressent en quelques jours sous l'influence d'un régime sans sel, du repos et des sédatifs.

Le bilan de l'hypertension artérielle montre un bilan rénal normal, mais un fond d'oeil au Stade II et une discrète hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme.



../.

Le traitement par le 2156 TH amène une chute spectaculaire des chiffres tensionnels. Malheureusement l'effet s'épuise rapidement et la tension remonte au bout de quelques jours obligeant à augmenter les doses.



Après 23 jours de traitement hospitalier, le malade est encore suivi pendant onze mois à la consultation sans parvenir à obtenir une dose d'entretien efficace ou une stabilisation.

Traitements associés : Diurilix = 1 comprimé pendant deux jours
Enduronyl = 1 comprimé pendant deux ou trois jours

Résultat : NUL.

Observation n° 3 -

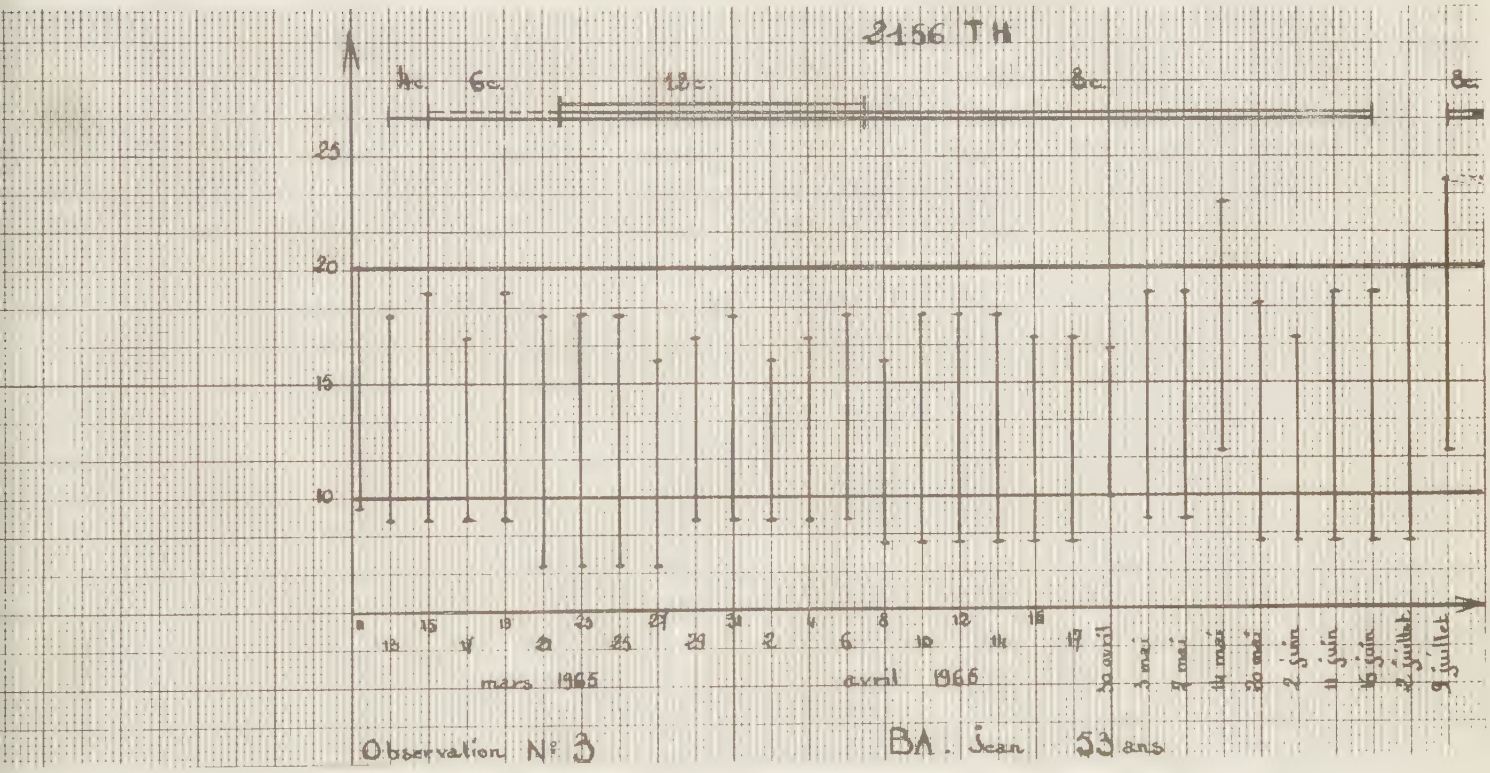
Monsieur BA... Jean, 53 ans, est hospitalisé pour une hémiplégie droite d'apparition récente et s'accompagnant d'une hypertension artérielle à 20 - 10. Cette hypertension artérielle est connue et traitée depuis plusieurs mois sans succès. De plus, ce malade est diabétique et le retentissement artériel de cette maladie est déjà avancé.

Fond d'oeil au Stade III

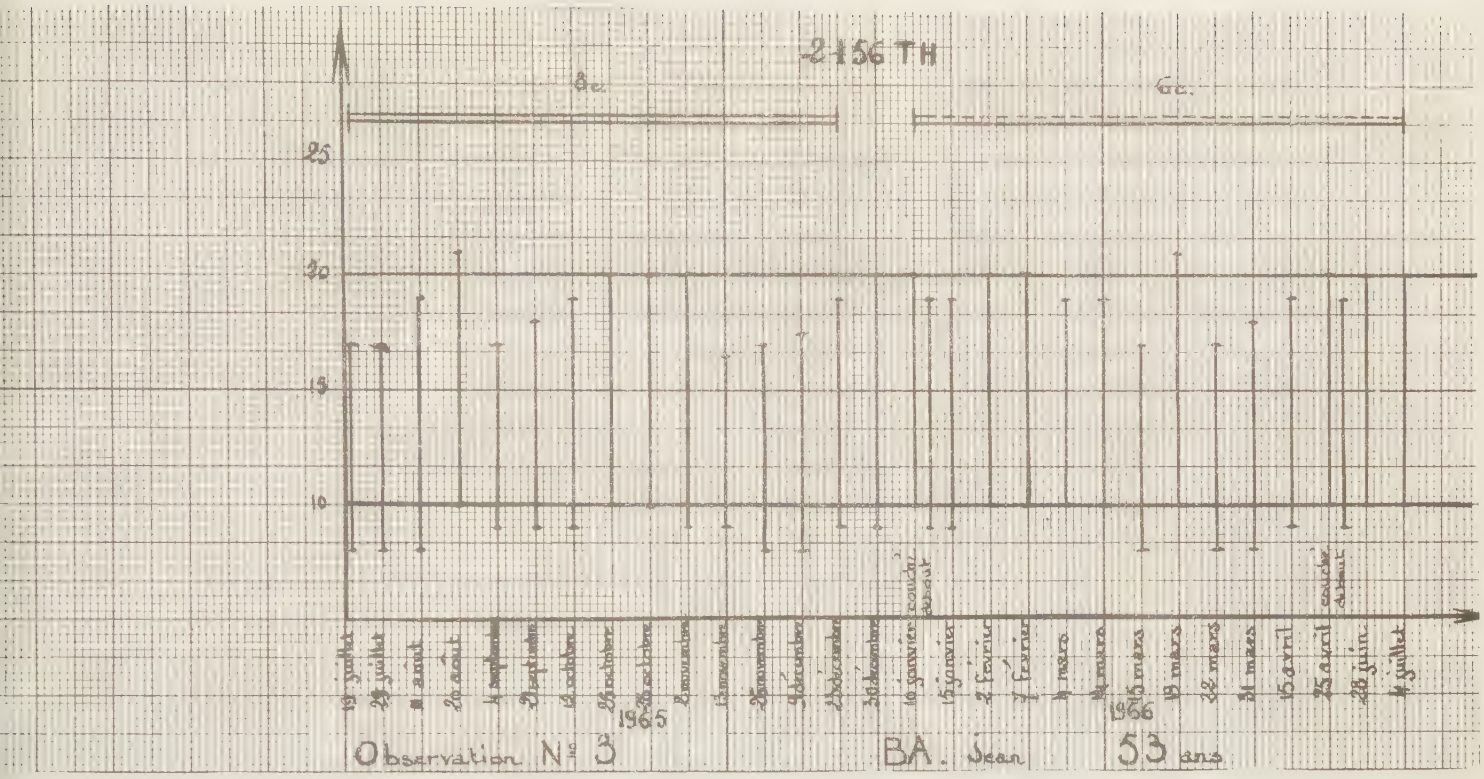
Net déficit rénal : urée à 0, 70 g par litre

Constante d'Ambard : 0, 195

A l'électrocardiogramme : bloc de branche droit



Après deux jours de traitement par repos et Hydergine, la tension artérielle reste à 18 - 10. Le 2156 TH commencé à 4 comprimés par jour puis monté progressivement à 6 - 8 et même 12 comprimés n'entraîne pas d'effet spectaculaire sur les chiffres, mais on constate une légère amélioration du fond d'oeil et de la constante d'Ambard et, à chaque arrêt du traitement la tension artérielle remonte rapidement à des chiffres inquiétants.



Suivi en consultation pendant quinze mois à la dose de 6 comprimés par jour, on constate encore la disparition complète de bourdonnements d'oreille.

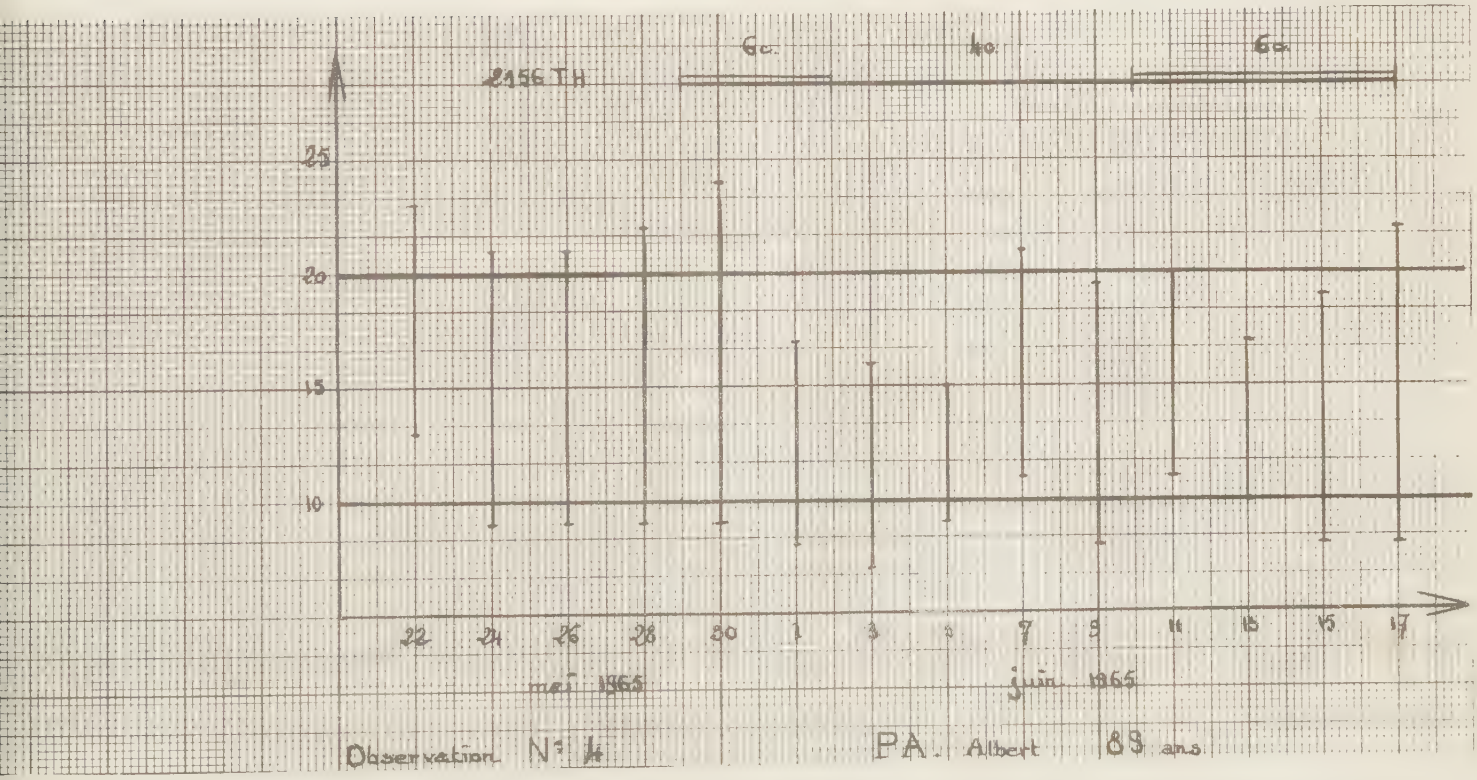
Traitements associés : Diurilix = 4 comprimés par semaine
Hydrosarpan = 1 comprimé par jour
Enduronyl = 1 comprimé par jour

Résultat : BON.

Observation n° 4 -

Monsieur PA... Albert, 89 ans, souffre depuis une vingtaine de jours de sensation de malaises, de vertiges fugaces et surtout de douleurs périorbitaires gauches s'accompagnant d'une tension artérielle à 23 - 13. Les gaz de combat ont entraîné une cécité de l'oeil droit et une bronchite chronique.

Le bilan montre un état vasculaire tout à fait satisfaisant pour l'âge : un fond d'oeil au Stade I
des calcifications aortiques importantes
et à l'électrocardiogramme, une discrète lésion sous endocardique antéro-latérale.
Par contre, le bilan rénal est normal.



Lors du début du traitement, la tension artérielle est encore à 22 - 9. La première posologie à 6 comprimés par jour entraîne une chute brutale de la tension artérielle et oblige à revenir à 4 comprimés.

Au bout d'une dizaine de jours, l'effet s'épuisant, on remonte tout de même à 6 comprimés.

Le médicament est très bien supporté. Les signes fonctionnels disparaissent sauf les algies orbitaires qui persistent. La tension artérielle se stabilise aux alentours de 19 - 8. Le malade sort après dix neuf jours de traitement et n'a pas été revu.

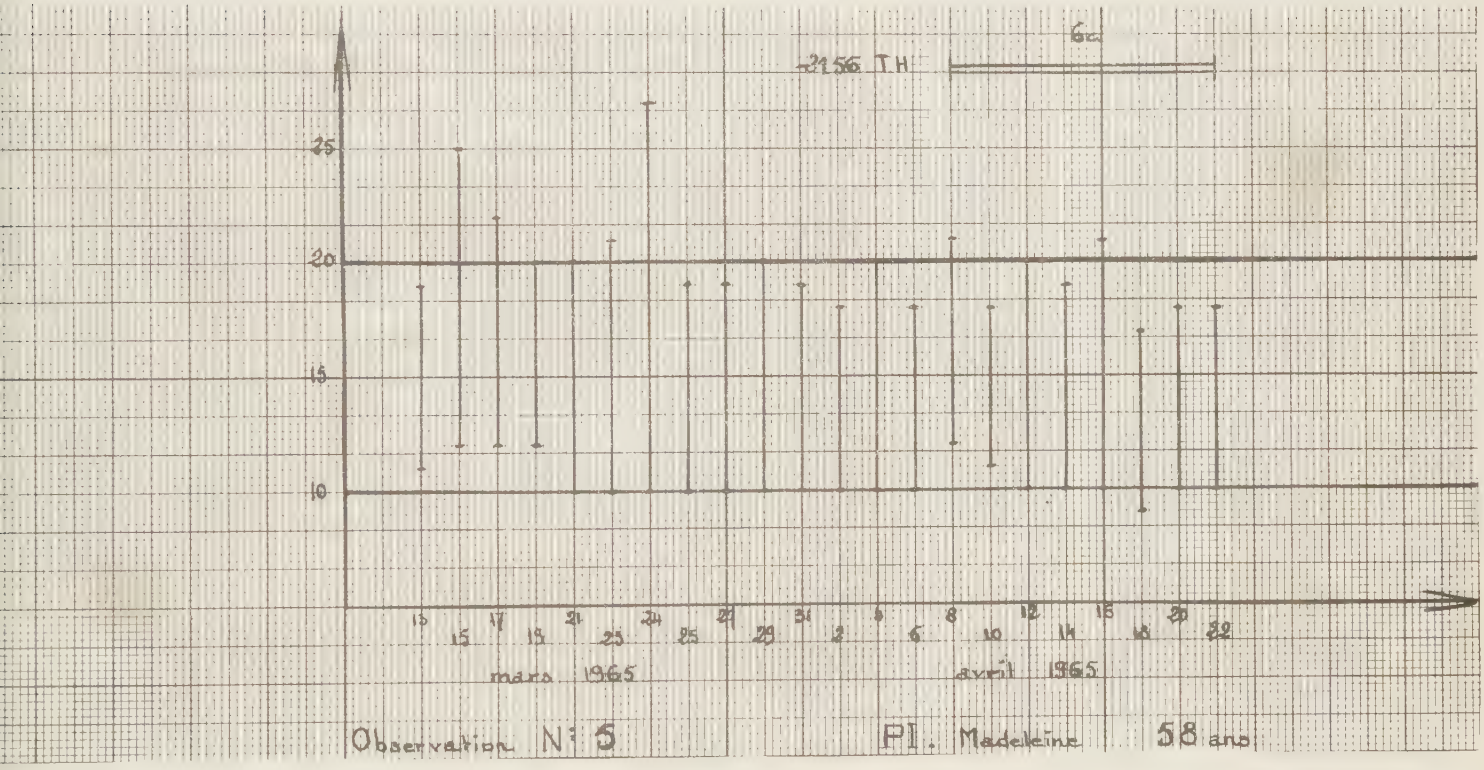
Traitement associé : Papavérine = 1 comprimé par jour

Résultat : BON.

Observation nº 5 -

Madame PI... Madeleine, 58 ans, n'a pas été suivie depuis douze ans et on ne peut préciser la date de début de son hypertension artérielle qui est de 25 - 12 lors de son arrivée dans le Service. Depuis peu sont apparus des troubles fonctionnels à type de fourmillements des extrémités, de céphalées, de mouches volantes.

L'atteinte cardio-vasculaire se retrouve au fond d'oeil où on note un Stade I, à l'électrocardiogramme qui montre une hypertrophie ventriculaire gauche avec un gros coeur à la radiographie. Les altérations restent cependant dissociées puisque le bilan rénal est normal.

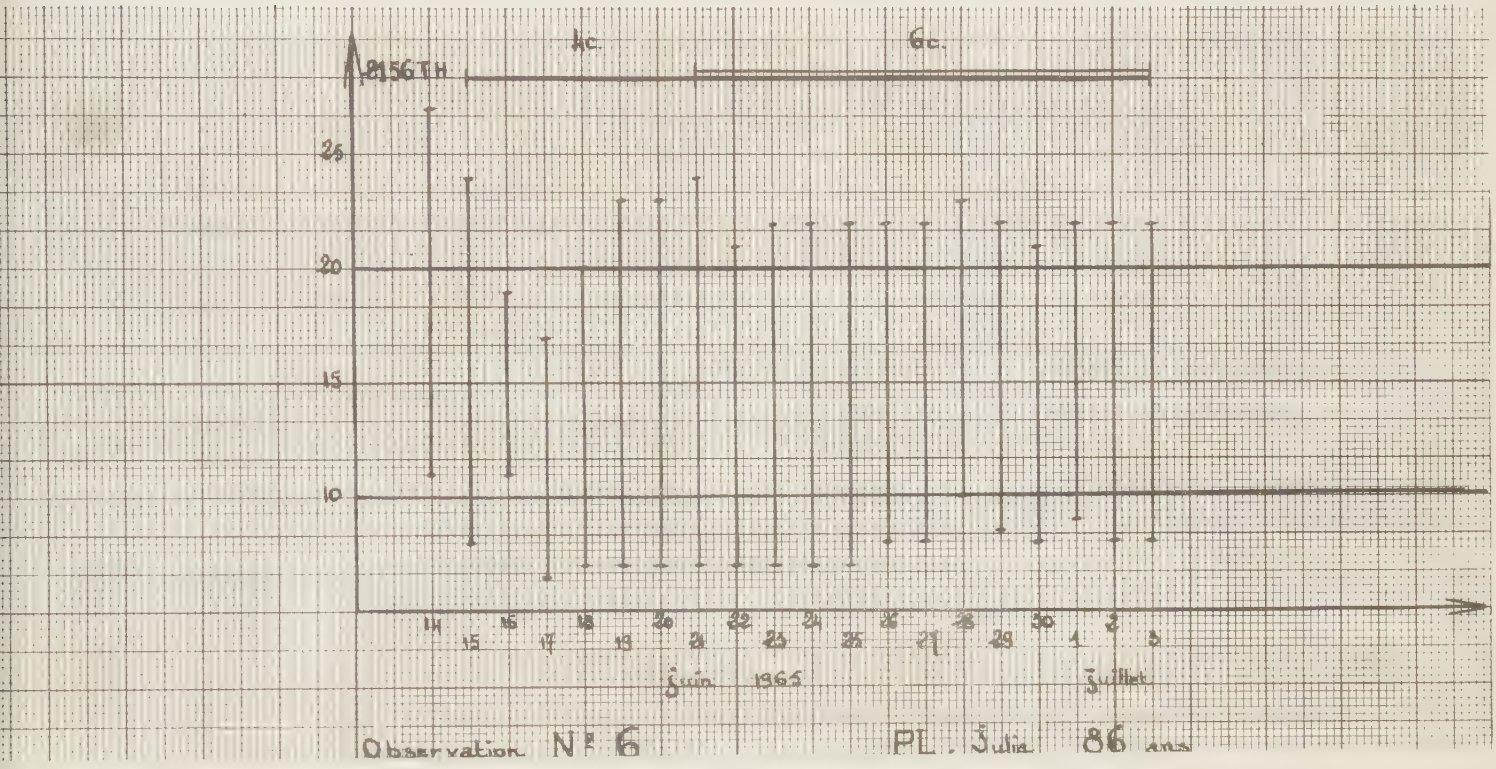


Après quinze jours de repos, la tension artérielle est tombée à 19 - 10. Le facteur neurogène est donc énorme et cette tension artérielle reste très instable. Le traitement par le 2156 TH à 6 comprimés par jour amène une franche stabilisation à 18 - 10 en même temps que s'améliorent nettement les signes fonctionnels et l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme.

Résultat : BON.

Observation nº 6 -

Madame PL... Julia, 86 ans, est atteinte depuis très longtemps d'une hypertension artérielle rebelle à tous les traitements essayés. A son entrée dans le Service, elle est inquiétée par une paraplégie récente transitoire et se plaint de désorientation temporo-spatiale. L'examen révèle une insuffisance cardiaque globale et la radiographie objective une augmentation globale du volume cardiaque avec de fortes calcifications aortiques.



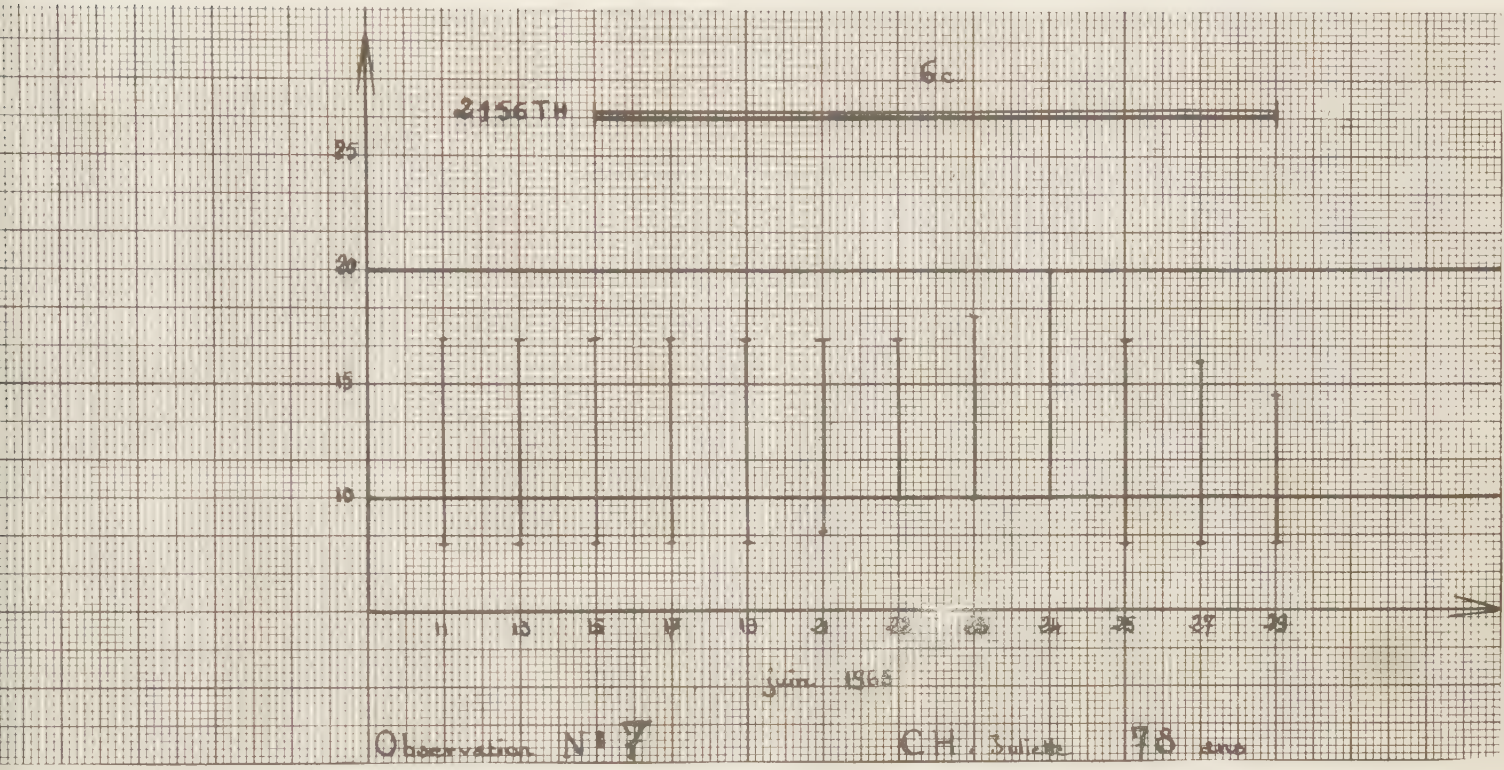
Au début du traitement par 4 comprimés de 2156 TH, la tension artérielle chute brutalement et de façon inquiétante à 16 - 5. Par la suite elle se stabilise à 22 - 8 et, même en augmentant à 6 comprimés, on ne la fait plus baisser. Les troubles neurologiques ont bien régressé.

Traitements associés : Caréna
Ouabaïne
Diamox
les 3 premiers jours

Résultat : MEDIOCRE.

Observation n° 7 -

Madame CH... Juliette, 78 ans, entre dans le Service pour une sciatique gauche et signale des antécédents d'hypertension artérielle traitée depuis très longtemps.



Les chiffres sont effectivement très légèrement élevés à 17 - 8 Le bilan rénal est normal et l'électrocardiogramme montre un bloc de branche incomplet droit. Le traitement par 6 comprimés de 2156 TH n'amène guère d'amélioration. Tout au plus, dans les derniers jours, les chiffres semblent baisser à 15 - 8.

Traitements associés : Griséfuline
Thionaïodine

Résultat : NUL.

Observation n° 8 -

Madame LE... Thérèse, 54 ans, entre dans le Service parce qu'elle a présenté dans la même journée trois accidents hémiparétiques résolutifs. Sa tension artérielle à l'arrivée est de 23 - 12 mais elle précise avoir fait des poussées à 26 et même 31 de maxima.

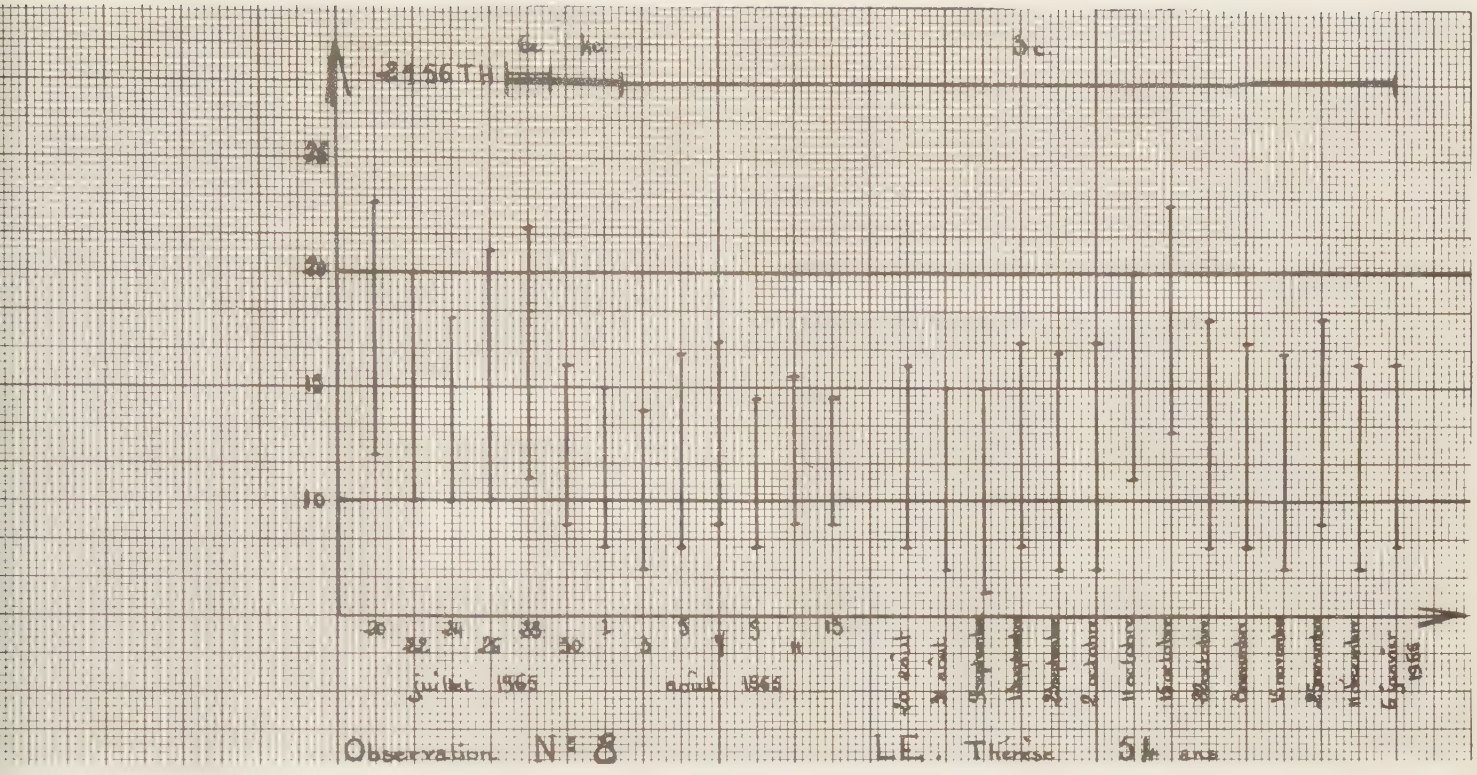
Cette hypertension artérielle est très ancienne puisque cette femme a été césarisée pour hypertension gravidique. On ne retrouve pas d'antécédents rénaux. Par contre, depuis plusieurs années, elle ressent des migraines vraies et des crises d'Angor. Les nombreux traitements essayés n'ont pas amené le résultat escompté.

Dans les jours qui suivent l'admission, le traitement suivant est institué : - Hydergine : 4 ampoules
- Papaverine : 4 ampoules
- Sarpagan : 2 comprimés
- Largactil : 25 mg

Sous ce traitement, la tension artérielle baisse à 21 - 11 mais les accidents hémiparétiques se reproduisent au rythme de 3 à 4 par jour, durant de dix à trente minutes, s'accompagnant de céphalée occipitale, de mouches volantes, de sensations de doigts morts.

Le fond d'oeil est au Stade II.
L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche
Le bilan rénal est très mauvais.
L'urée est à 0, 80 g/litre.
Le coéfficient de Van Slyke est à 20 %.

../.



Après bien des hésitations, Madame LE... est mise au traitement par 2156 TH. A partir de ce jour, les accidents neurologiques disparaissent et ne sont plus jamais réapparus. La tension artérielle baisse progressivement pour se stabiliser aux alentours de 15 - 9. On est même obligé de diminuer la dose initiale de 6 comprimés pour la ramener à 3 comprimés. En même temps, disparaissent tous les troubles fonctionnels : dyspnée d'effort, céphalées postérieures, angor. Quinze jours après le début du traitement la malade sort du Service. Elle est encore suivie en ambulatoire pendant six mois. Lors de la mobilisation, la tension artérielle remonte un peu à 17 ou 18 de Maxima.

Résultat : EXCELLENT.

../.

Observation n° 9 -

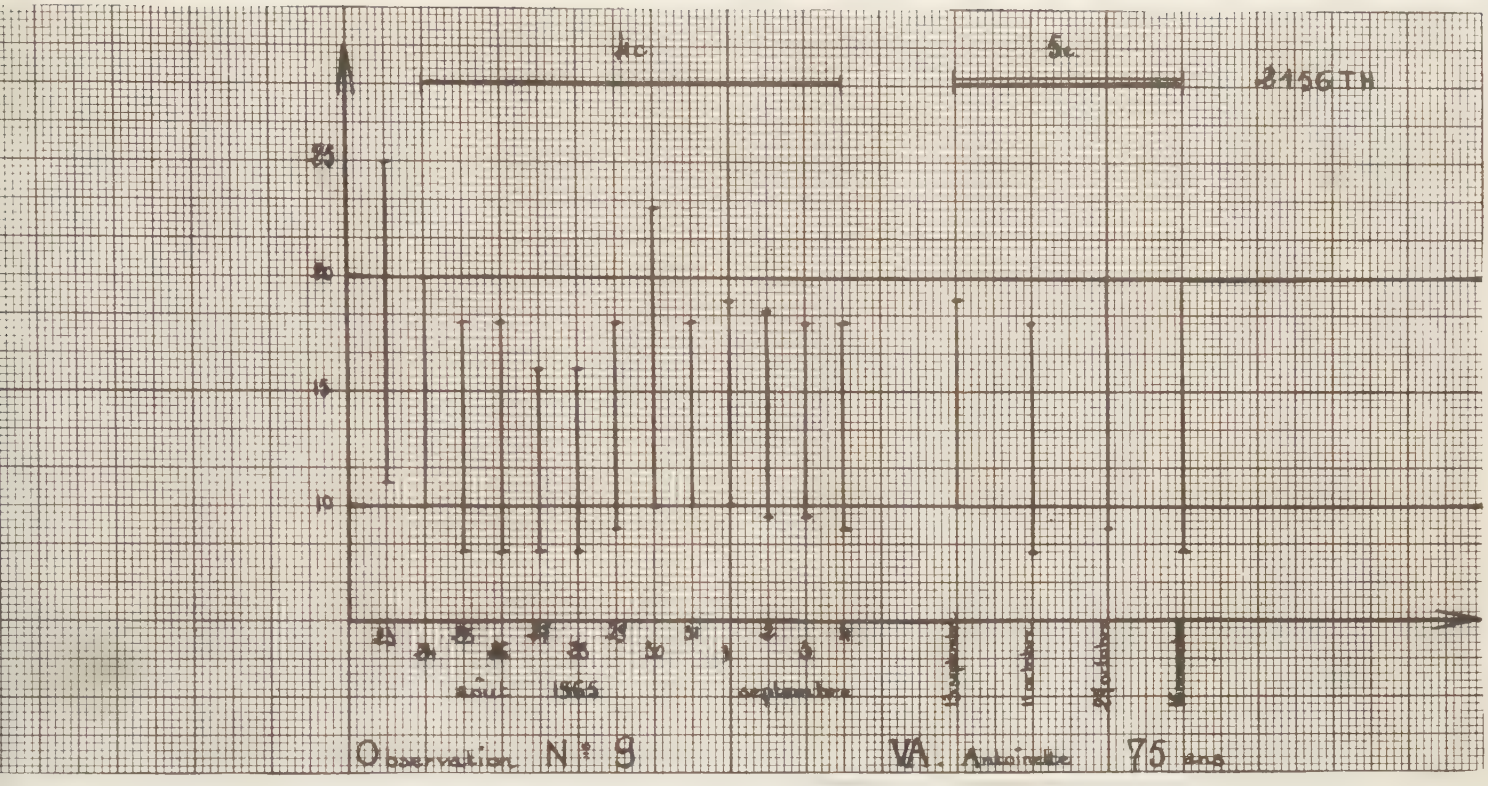
Madame VA... Antoinette, 75 ans, est hospitalisée pour de nombreux troubles subjectifs : céphalées, lypothymies, vertiges, palpitations cardiaques, dyspnée d'effort, pour lesquels il est difficile de faire la part de ce qui revient au nervosisme et à l'anxiété et de ce qui est réellement à mettre sur le compte de son hypertension artérielle qui est à 25 - 11 à l'arrivée.

Cette hypertension artérielle est connue depuis vingt ans, soignée de multiples façons, mais jamais très sérieusement. On note dans les antécédents, un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 12 ans et une épistaxis dix jours avant l'admission.

Le retentissement cardio-vasculaire est important :
L'électrocardiogramme montre de petits signes de cardio-angiosclérose.
En radiographie, le coeur est globalement augmenté de volume sous une aorte très calcifiée.
Le fond d'oeil est au Stade I.
Les épreuves rénales ne sont pas perturbées
- urée : 0, 40 g / litre
- coefficient de Van Slyke : 67 %
L'urographie intra-veineuse est normale.

Le traitement par le 2156 TH à 4 comprimés par jour semble faire un effet remarquable. La tension artérielle tombe à 18 - 9 et les signes fonctionnels sont très nettement améliorés. Pourtant la tension artérielle reste instable malgré un traitement par l'Equanil associé.

../.



Dès la reprise des activités, la note neurogène réapparait. La tension artérielle remonte à 20 - 9, redevient très instable malgré l'augmentation des doses à 5 comprimés. Pourtant les signes fonctionnels d'origine neurologique restent très améliorés.

Traitement associé : Equanil = 2 comprimés par jour

Résultat : MEDIOCRE.

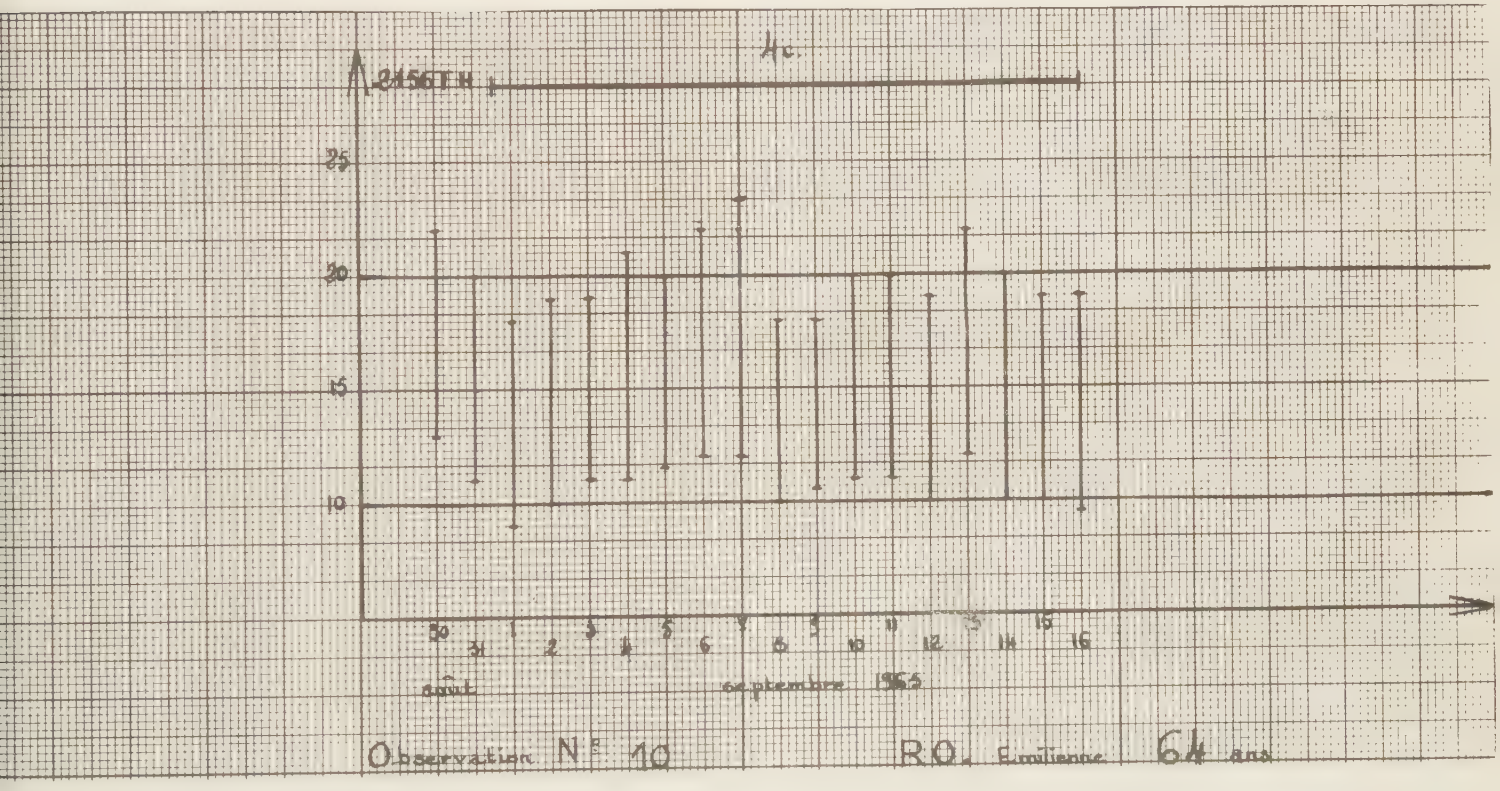
../.

Observation nº 10 -

Madame RO... Emilienne, 64 ans, est cultivatrice et fournit un travail énorme de 18 heures par jour au moment de son hospitalisation (Août). Elle ne s'est jamais connue aucune maladie si ce n'est une cholécystectomie huit ans auparavant. Le seul point notable est une obésité.

Son admission est motivée par une dyspnée d'effort. On lui trouve un oedème pulmonaire subaigu et une hypertension artérielle à 23 - 13.

Le bilan rénal, l'image cardiaque radiologique et l'électrocardiogramme sont normaux. Pourtant le fond d'oeil est au Stade II.



Sous l'action du repos et du régime, la tension artérielle baisse rapidement à 20 - 11. Le traitement de seize jours par 2156 TH n'améliore guère ce résultat puisqu'on arrive aux chiffres de 19 - 10.

../.

Il y a même à deux reprises, une remontée des chiffres tensionnels sous traitement, tout à fait inexplicable.

La malade sort du Service, malgré tous nos efforts pour la retenir, appelée par des travaux agraires saisonniers et sans que nous puissions la revoir en consultation.

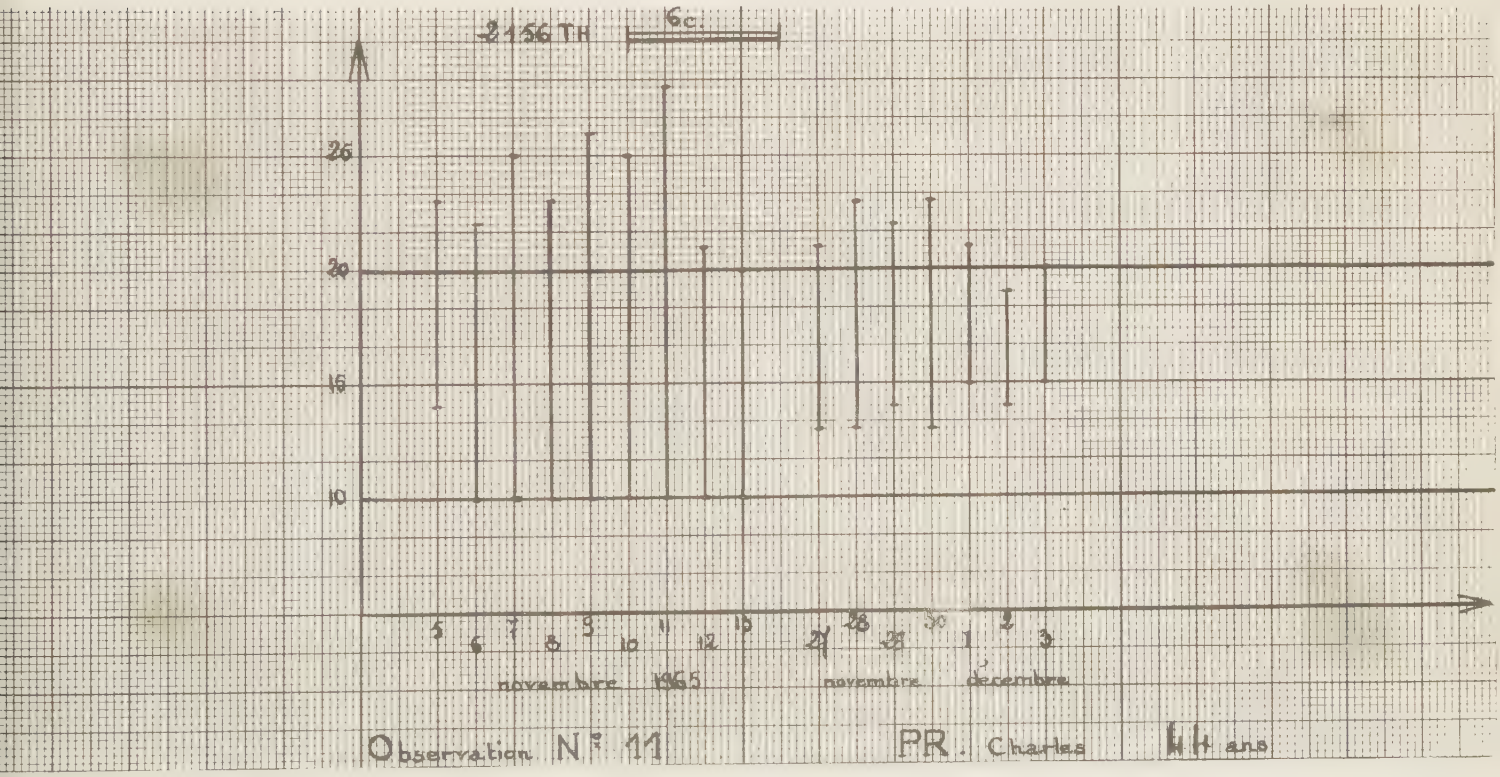
Résultat : NUL.

Observation nº 11 -

Monsieur PR... Charles, 44 ans, nous est adressé pouf faire le bilan d'une hypertension artérielle connue depuis huit ans. Le seul traitement essayé, le Serpasil, est resté sans résultat. Les antécédents ne révèlent aucun trouble en rapport avec une hypertension artérielle, mais il est important de signaler que ce malade est atteint de myopathie.

L'examen clinique ne montre pas d'insuffisance cardiaque et pourtant l'électrocardiogramme objective un ventricule gauche surmené avec une hypertrophie ventriculaire gauche et auriculaire droite et une ischémie antéro-latérale.

Le fond d'oeil est au Stade I. Le bilan rénal est dissocié : urée : 0, 45 g / litre, coefficient de Van Slyke 70 % et 65 %, mais il existe une légère albuminurie à 0, 30 g °/₀₀.



../.

Pendant les premiers jours d'hospitalisation, la tension artérielle s'aggrave rapidement pour arriver à 28 - 10 au 6ème jour. Le 2156 TH est alors commencé par une dose quotidienne de 6 comprimés. Les résultats sur les chiffres tensionnels sont d'emblée satisfaisants. Le 4ème jour, la tension artérielle est à 20 - 10. La constipation notée dès le 2ème et le 3ème jour, n'a pas inquiété, cet inconvénient étant connu dans les traitements par 2156 TH et habituellement transitoire et spontanément régressif.

Cependant, au 4ème jour du traitement, le malade a fait une occlusion intestinale aiguë avec nombreux niveaux liquides aux radiographies de l'abdomen sans préparation. Son état s'aggravant rapidement, il a fallu le transférer en milieu chirurgical où plusieurs jours d'aspiration gastrique et de réanimation hydroélectrolytique ont été nécessaires. En définitive, tout est rentré dans l'ordre par un traitement médical et la réanimation. Les transits barytés effectués au décours de cet épisode n'ont montré aucune légion organique.

Monsieur PR... est revenu dans notre Service quelques jours après, mais le seul traitement que nous avons osé lui instituer est l'Enduronyl à raison de 3 comprimés par jour, sans résultat puisqu'en définitive. il est sorti avec une tension artérielle à 20 - 15.

Traitement associé : Natisédine = 3 comprimés

Résultat : INTOLERANCE ABSOLUE.

../.

Observation n° 12 -

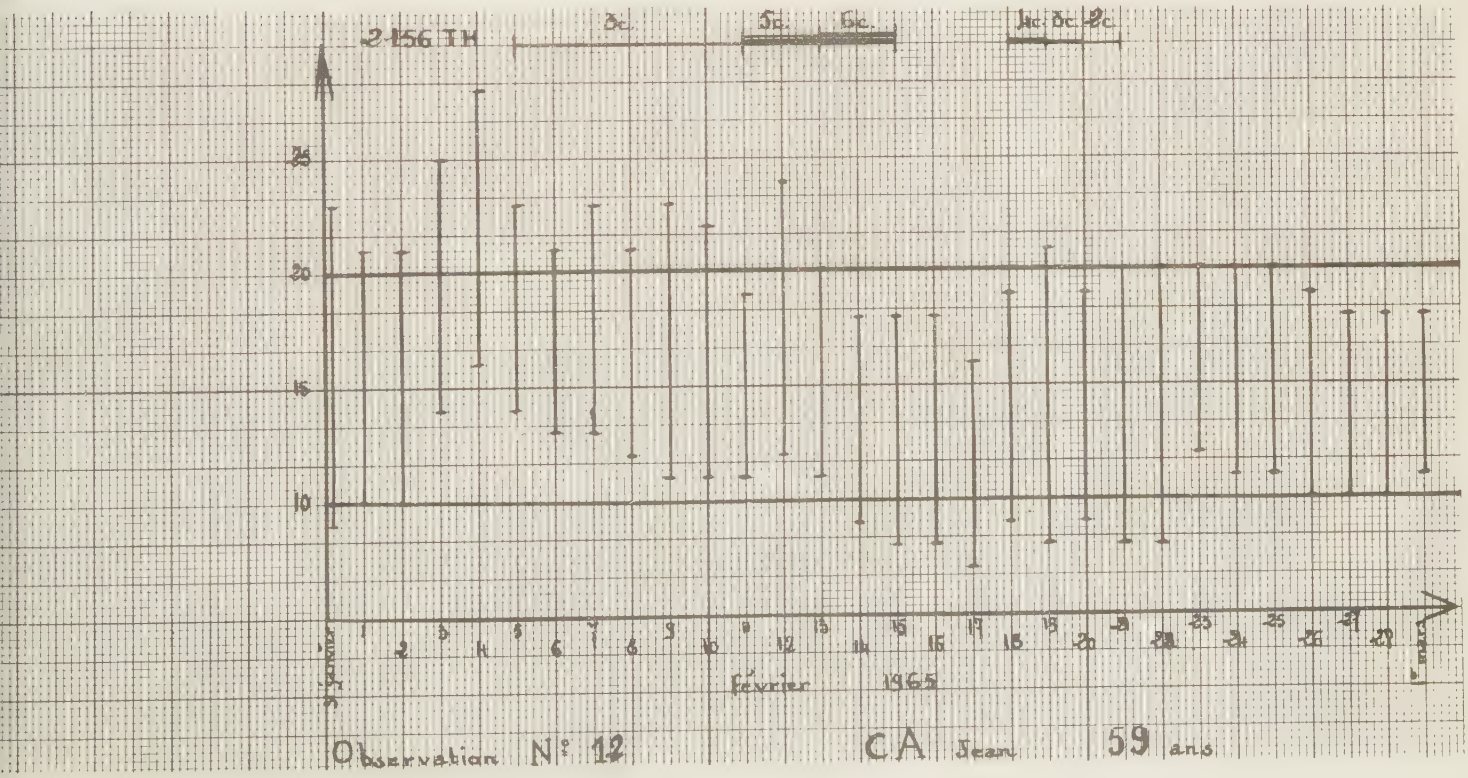
L'hypertension artérielle de Monsieur CA... Jean, 59 ans, a été découverte en 1959. Monsieur CA... avait présenté des céphalées matinales qui l'amenèrent à consulter. Son médecin avait alors trouvé une tension artérielle à 26 - 12. Tous les traitements nombreux et variés essayés depuis, n'avaient apporté aucune amélioration.

A son entrée dans le Service, la tension artérielle est à 23 - 9. On ne note aucun signe fonctionnel, aucun signe d'asystolie. Le fond d'oeil est au Stade I. L'électrocardiogramme montre une discrète hypertrophie ventriculaire gauche.

Le déficit rénal est important :

- urée : 0, 38 g / litre
- coefficient de Van Slyke : 11 % et 35 %
- constante d'Ambard : 0, 16
- élimination de la Phénolsulfonephtaléïne à 32 %

Le repos, loin d'améliorer l'hypertension artérielle, entraîne une aggravation des chiffres tensionnels jusqu'à 28 - 16.



Le traitement par 2156 TH à doses croissantes amène un résultat remarquable sur la pression artérielle qui tombe rapidement à 18 - 8.

Mais le traitement doit être interrompu au bout de cinq jours pour l'apparition de lypothymies très inquiétantes. Après 48 heures d'interruption et disparition de ce phénomène, le traitement est repris à une posologie plus faible et décroissante. Mais les lypothymies réapparaissent avec hypotension orthostatique à 7 - 4. Il faut noter également la constipation.

Par la suite, la tension artérielle sera bien stabilisée par 3 comprimés par jour de Enduronyl amenant les chiffres tensionnels à 18 - 10.

Traitement associé : Diurilix = 2 comprimés par jour (cure discontinue)

Résultat : INTOLERANCE.

Observation n° 13 -

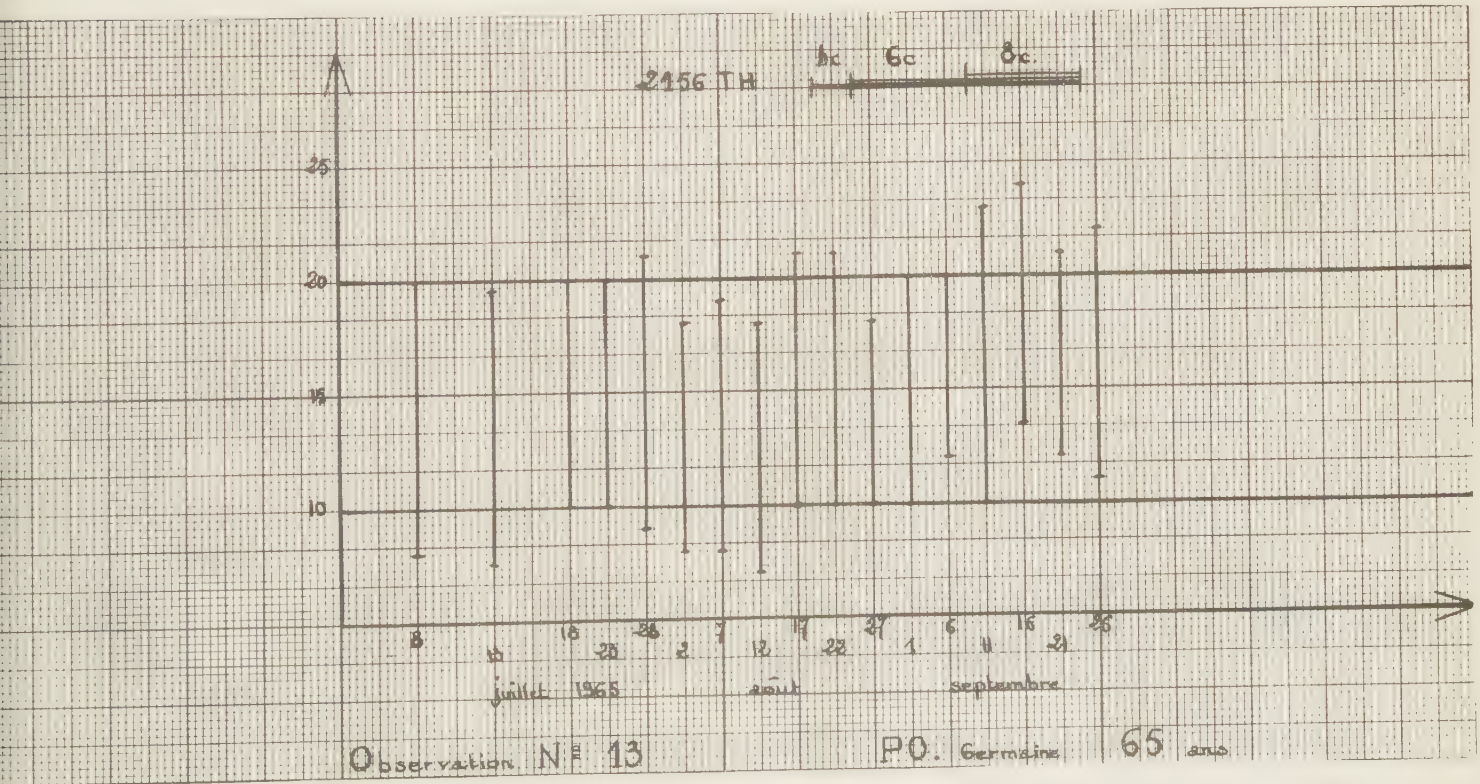
Madame PO... Germaine, 65 ans, est admise pour un oedème pulmonaire subaigu.

L'hypertension artérielle est connue et traitée depuis un an. Aucun antécédent n'est décelable avant cette date. Depuis, elle a fait déjà plusieurs oedèmes aigus du poumon et une défaillance cardiaque globale.

A l'arrivée, il n'y a pas de signes de défaillance cardiaque droite, mais de nombreux signes fonctionnels : céphalées incessantes, intolérables, vertiges, mouches volantes, angor...

Le fond d'oeil est au Stade I. Le bilan rénal montre un léger déficit : urée 0, 60 g / litre, coefficient de Van Slyke : 58 %.

A l'électrocardiogramme, on trouve un bloc de branche droit et, à la radiographie, un coeur globalement augmenté de volume.



../.

La malade est restée plus de trois mois dans le Service.

On a successivement essayé comme traitement hypotenseur : Sarpagan, Anaprel F, Nepressol, 2156 TH, sans aucun résultat.

Traitements associés : Barbituriques filés
Tromexane = 1 comprimé
Natisédine = 3 comprimés

Résultat : NUL.

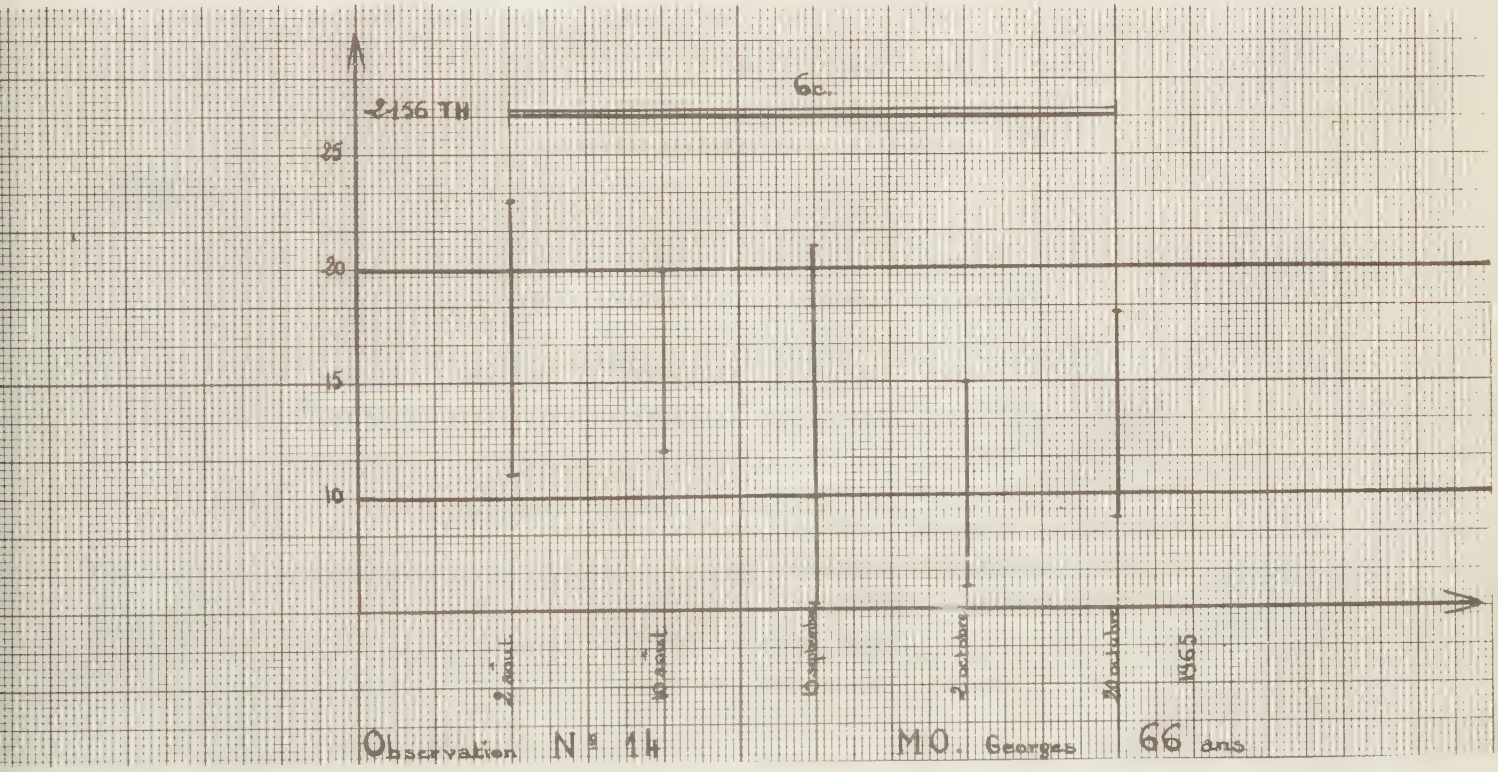
../.

Observation n° 14 -

Monsieur MO... Georges, 66 ans, est suivi depuis 1962 pour des douleurs coronariennes. A cette occasion, a été découverte une hypertension artérielle dont le début est insidieux. Aucun antécédent notable jusque là si ce n'est une obésité.

Le bilan général avant traitement montre :

- un très léger déficit rénal (seule, la constante d'Ambard est perturbée et reste à 0, 10).
- une discrète hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme
- un fond d'oeil au Stade I
- un coeur normal en radiographie.



Le traitement dure 80 jours et amène une nette amélioration portant : - sur les chiffres tensionnels = 23 - 11 avant traitement, 18 - 9 après traitement.

../.

- sur l'électrocardiogramme où les signes d'hypertrophie ventriculaire gauche s'atténuent.
- sur l'Angor pour lequel les crises s'espacent.

On note un certain degré de constipation traitée uniquement par l'huile de paraffine.

Le traitement doit être interrompu lors de l'apparition d'une tuméfaction cervicale qui se révèle être d'origine hodgkinienne.

Traitements associés : Trinitrine
Digitaline = 40 gouttes par semaine
Adelphan Esidrex

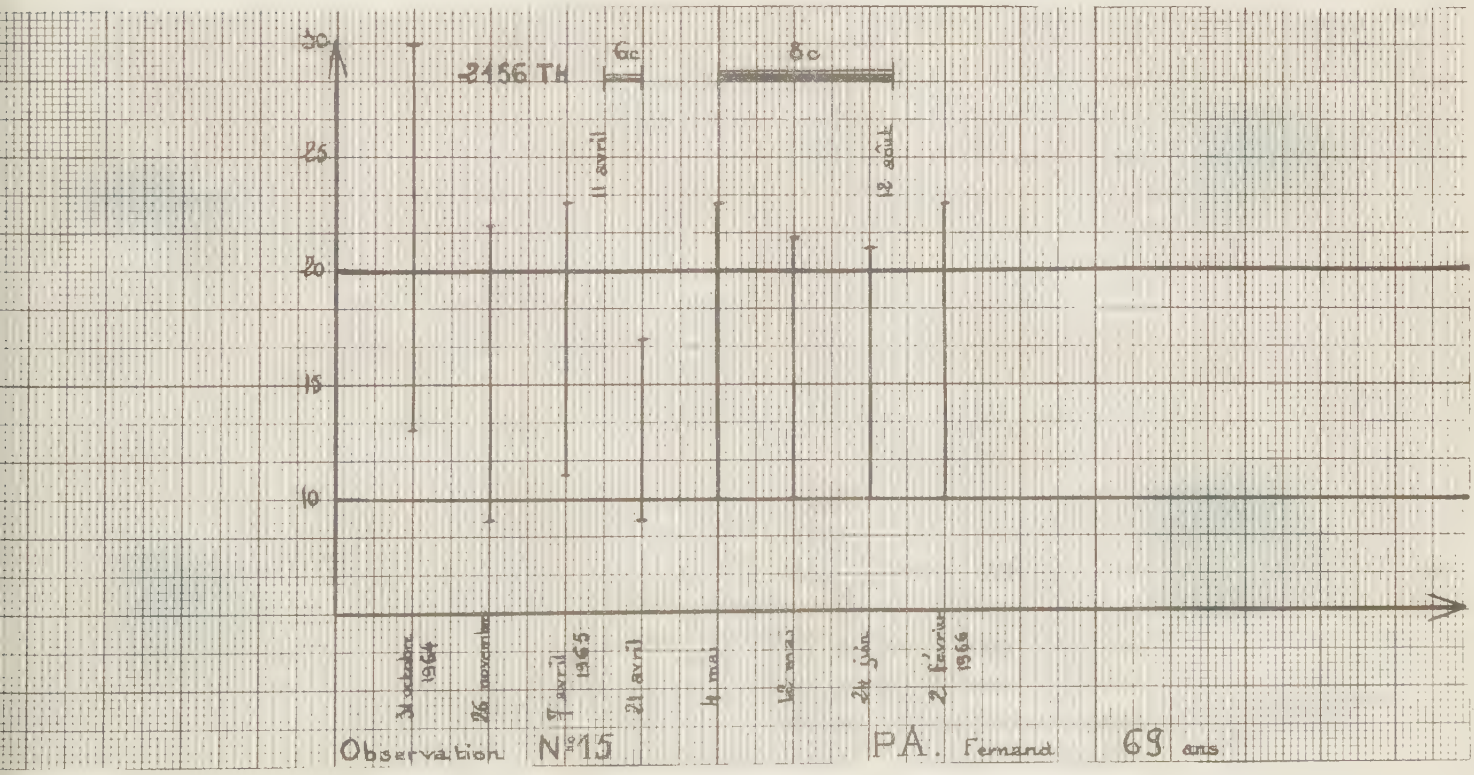
Résultat : EXCELLENT.

Observation n° 15 -

Monsieur PA... Fernand, 69 ans, est venu consulter pour des douleurs thoraciques précordiales assez atypiques. Au cours de l'examen, on découvre une hypertension artérielle à 30 - 13. De plus, chez cet emphysémateux de longue date, l'éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire et la dilatation franche des artères pulmonaires à l'examen radiologique font penser à une hypertension artérielle pulmonaire.

Le traitement par Serpasil n'avait guère apporté d'amélioration puisque huit mois plus tard la tension artérielle était encore à 23 - 11, et les douleurs identiques.

Il existe un léger déficit rénal avec une urée à 0, 45 g / litre, un coefficient de Van Slyke à 71 %, une constante d'Ambard à 0, 11 et une élimination de la Phénolsulfonephtaléïne à 47 %. Le fond d'oeil montre uh Stade II et l'électrocardiogramme objective une très discrète lésion sous endocardique antéro-latérale.



../.

Le traitement par le 2156 TH semble tout d'abord obtenir un très bon résultat, tout au moins pour les chiffres tensionnels qui tombent à 17 - 9 en quinze jours. Il est alors malencontreusement interrompu par le malade. Repris peu après, il ne parvient plus à faire baisser la tension artérielle qui se stabilise à 23 - 10, même en augmentant la dose à 8 comprimés par jour. De plus, la constante d'Ambard a même tendance à s'élever légèrement et les signes fonctionnels ne sont pas du tout améliorés.

Traitements associés : dérivés de la Théophylline

Résultat : NUL.

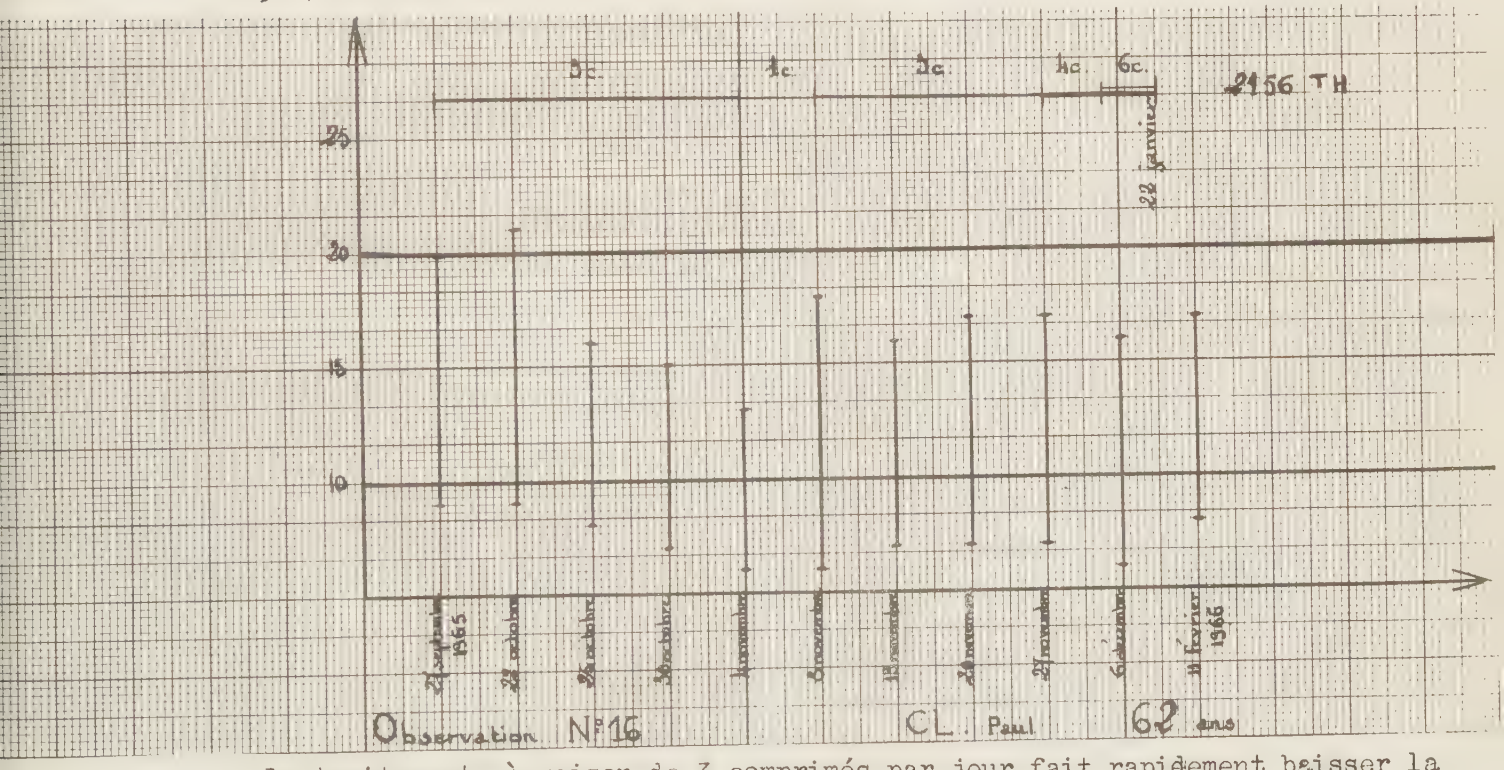
../.

Observation n° 16 -

Monsieur CL... Paul, 62 ans, souffre de douleur angineuse typique, bien améliorée par les traitements classiques. C'est en outre un obèse de cent kilos et sa tension artérielle lors de la première consultation est à 20 - 9.

Les antécédents ne révèlent qu'un ulcère gastro-duodénal bien traité et guéri.

L'électrocardiogramme montre une lésion sous endocardique étendue. Le fond d'oeil est au Stade I, le bilan rénal subnormal (coefficient de Van Slyke à 94 %, constante d'Ambard à 0, 091, dilution 1001) avec tout de même une élimination de la Phénolsulfonephtaléïne limitée à 51 % et une concentration faible à 1018.



Le traitement, à raison de 3 comprimés par jour fait rapidement baisser la tension artérielle. Au bout de cinq semaines, elle tombe même à 13 - 6, ce qui oblige à diminuer les doses transitoirement. Par la suite,

../.

sous l'effet de 3 comprimés par jour, elle se régularise parfaitement à 17 - 8. En même temps, les signes d'ischémie à l'électrocardiogramme sont nettement améliorés.

Résultat : EXCELLENT.

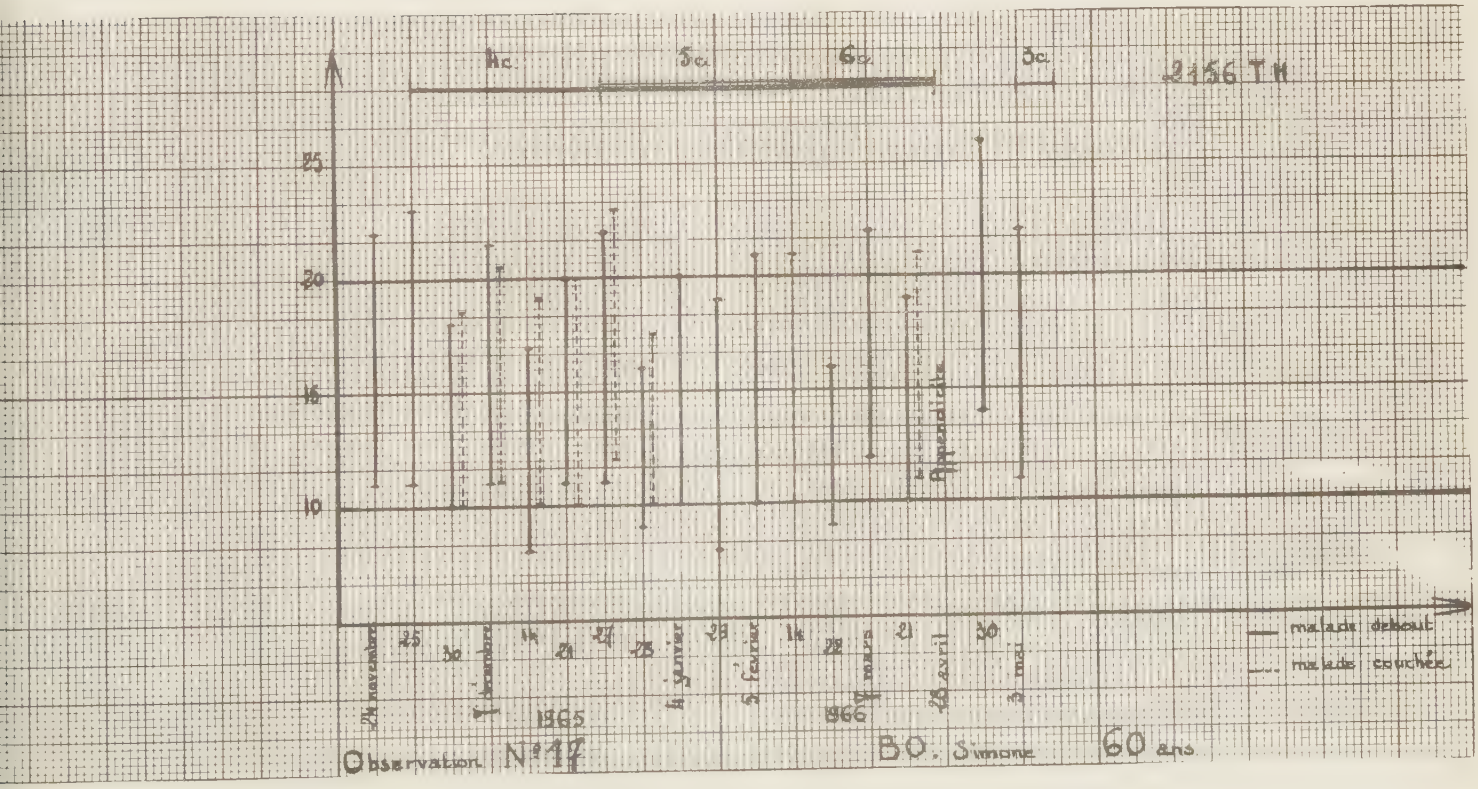
../.

Observation nº 17 -

Madame BO... Simone, 60 ans, se traite pour une hypertension artérielle depuis sa ménopause, en associant sans résultat, Réserpine et diurétiques. Les chiffres restent toujours supérieurs à 20 de maxima.

L'atteinte artérielle paraît importante à en juger par :

- les céphalées
- l'existence d'un angor qui est apparu à peu près en même temps que l'hypertension
- l'existence d'artérite des membres inférieurs
- la franche perturbation des fonctions rénales (urée : 0, 55 g coefficient de Van Slyke à 43 % et 18 %, constante d'Ambard à 0, 145, épreuve d'élimination de la Phénolsulfonephtaléïne à 61 %).
- l'existence d'une lésion sous endocardique antéro-latérale à l'électrocardiogramme.



../.

Le traitement par 2156 TH débuté à la dose de 4 comprimés, entraîne une baisse rapide de la tension artérielle, mais l'effet s'épuise très vite. A chaque augmentation des doses, le même phénomène se reproduit. De ce fait, les chiffres tensionnels sont très instables variant de 22 - 12 à 16 - 9.

En même temps apparaît une hypotension orthostatique et surtout une constipation opiniâtre dès qu'on atteint la dose de 6 comprimés par jour.

Lors de l'interruption du traitement pour une intervention d'appendicite, la tension artérielle est très rapidement remontée à 26 - 13 pour retomber d'ailleurs spontanément à 22 - 11.

Traitement associé : Diurilix = 2 comprimés par semaine

Résultat : MEDIOCRE.

../.

Observation n° 18 -

Madame GU... Juliette, 59 ans, vient nous consulter parce que depuis deux mois souffre de céphalées avec impression de raies devant les yeux et angoisses nocturnes. Une infection urinaire à colibacille, récente, a fait découvrir une hypertension artérielle à 21 - 11.

L'interrogatoire permet d'apprendre que cette infection urinaire n'est pas la première et que des épisodes semblables se sont produits à plusieurs reprises. De plus, il existe de nombreux antécédents polymorphes :

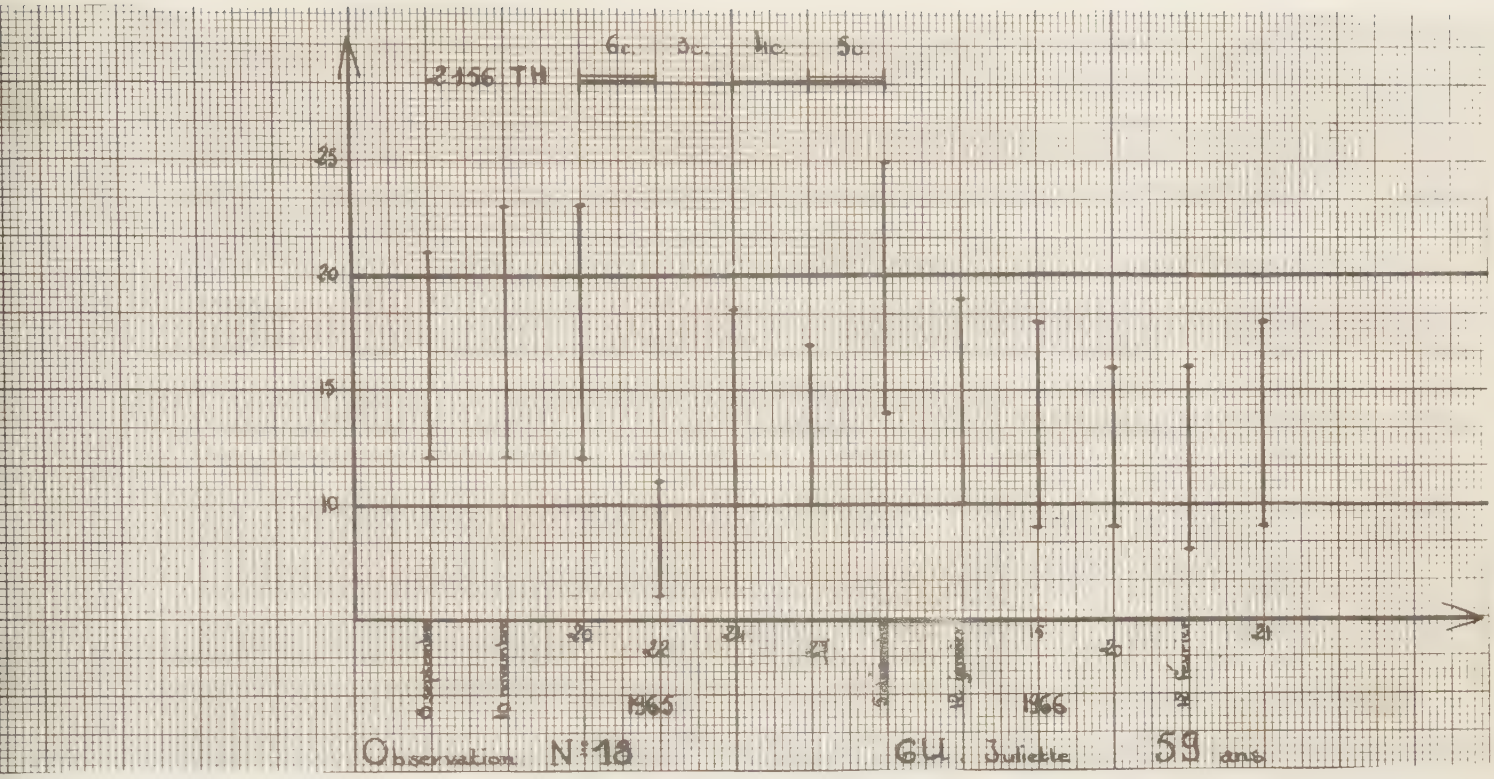
- deux grossesses avec albuminurie
- fièvre typhoïde dans l'adolescence
- quelques migraines ophtalmiques vraies
- une hystérectomie à 40 ans pour néoplasie suivie depuis de deux opérations sur le périnée.

On commence, pendant quelque temps, par mettre la malade au repos et au régime pendant qu'un bilan est pratiqué :

- le fond d'oeil est au Stade II
- les fonctions rénales très altérées : si la dilution fait bien baisser la densité urinaire à 1001 et si l'élimination de la phénolsulfonephtaléïne atteint 71 %, le coefficient de Van Slyke est abaissé à 40 et 47 % et surtout la constante d'Ambard s'élève à 0, 18.
- l'électrocardiogramme est normal.

L'état général s'aggravant et la tension artérielle s'élevant à 23 - 12, le traitement est commencé à raison de 6 comprimés par jour. La tension artérielle chute brutalement en 48 heures à 11 - 6 entraînant un malaise général avec lipothymies. Des doses croissantes de 3, 4 puis 5 comprimés par jour essayées ensuite, n'empêche pas les chiffres de monter à 25 - 14. avec aggravation de tous les signes fonctionnels.

./..



Le 2156 TH est alors arrêté pour essayer le Serpasil à dose croissante atteignant bientôt 1,5 mg. Malheureusement, ce traitement est mal supporté : la malade sombre dans un état mélancolique grave avec abattement intense, se compliquant pour finir par des nausées, des vomissements, et une diarrhée profuse.

Le Serpasil est arrêté au bout de cinq semaines et remplacé progressivement par le 2156 TH qui, en définitive, réussissait mieux. La diarrhée continue encore pendant trois semaines, nullement améliorée par le changement de traitement.

En définitive, elle cède tout de même aux adsorbants et à la teinture de Boldo. A partir de ce moment, l'état général s'améliore très vite, la tension artérielle se stabilise à 17 - 9 avec une posologie de 4 comprimés par jour. Surtout, les signes fonctionnels sont très nettement améliorés.

Traitement associé : Diurilix = 2 comprimés par semaine
Extrait thyroïdien : 5 cg.

Résultat : EXCELLENT.

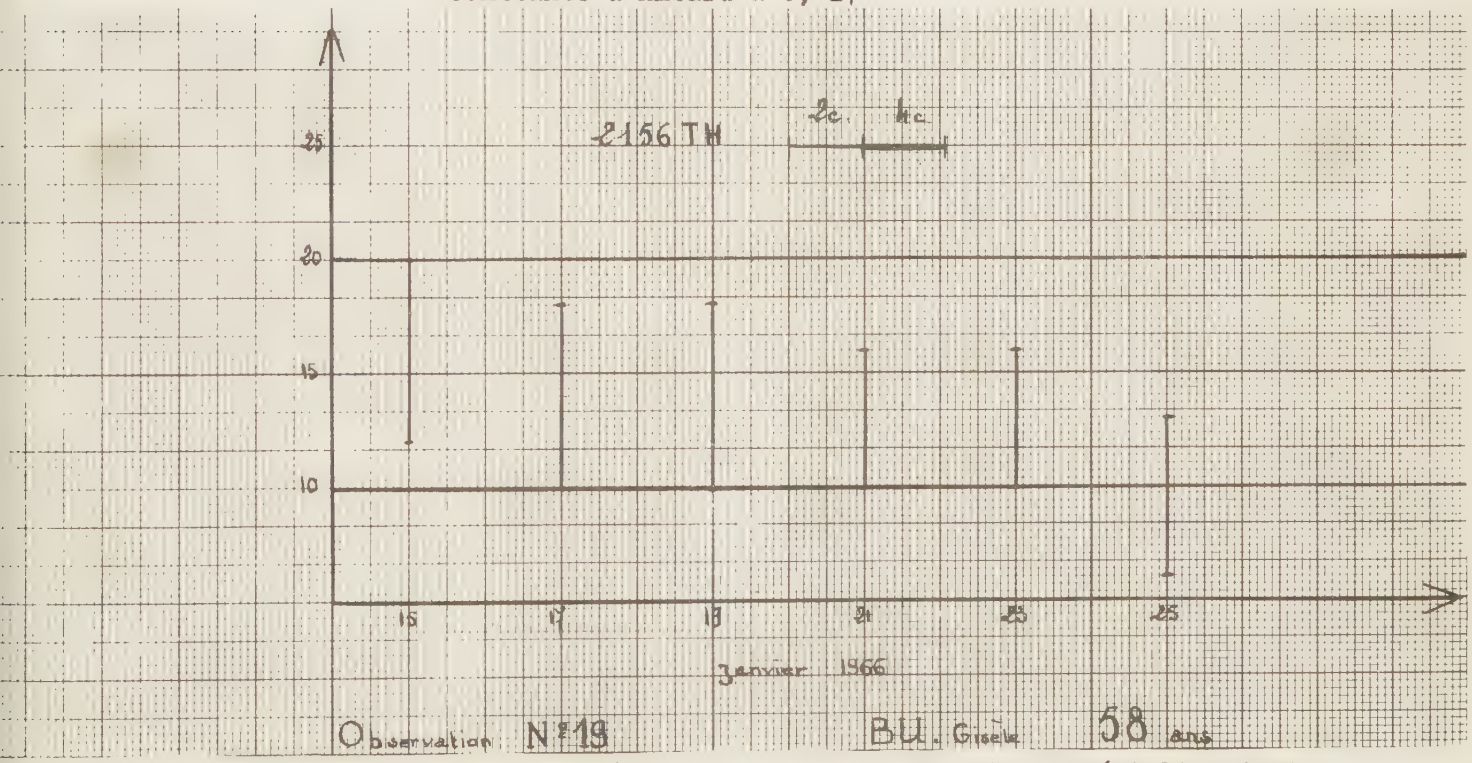
Observation n° 19 -

Madame BU... Gisèle, 58 ans, fait des crises d'angine de poitrine depuis deux ans. Une crise douloureuse d'intensité inhabituelle, s"accompagnant de tachycardie à 120 motive son hospitalisation. On découvre à l'examen une hypertension artérielle à 20 - 12 qui n'a encore jamais été traitée.

Par contre, l'électrocardiogramme est normal (alors qu'il présentait une lésion sous endocardique antérieure étendue deux ans auparavant).

La malade se plaint de nombreux autres signes fonctionnels (céphalées, troubles visuels, paresthésie) et le bilan rénal est loin d'être bon : coefficient de Van Slyke à 25 et 30 %

constante d'Ambard à 0, 17



Après une période de repos, la tension artérielle s'est abaissée à 18 - 10. Le traitement est alors institué à 2 puis 4 comprimés par jour de 2156 TH.

../.

Dès le 2ème jour, la malade est prise de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques. Persuadée que ces maux sont engendrés par le 2156 TH, elle refuse de poursuivre le traitement. D'ailleurs, lorsqu'on l'arrête, tout rentre dans l'ordre mais la malade ne veut pas se prêter à une nouvelle expérience.

De toute façon, la tension artérielle tombe alors spontanément à 16 - 10 et même à 13 - 6, en même temps que disparaissent la plupart des signes fonctionnels. Il s'agit donc, en définitive, d'une hypertension artérielle essentiellement neurogène.

Traitements associés : Natisédine = 3 comprimés
Pindione = 2 comprimés

Résultat : INTOLERANCE.

../.

Observation n° 20 -

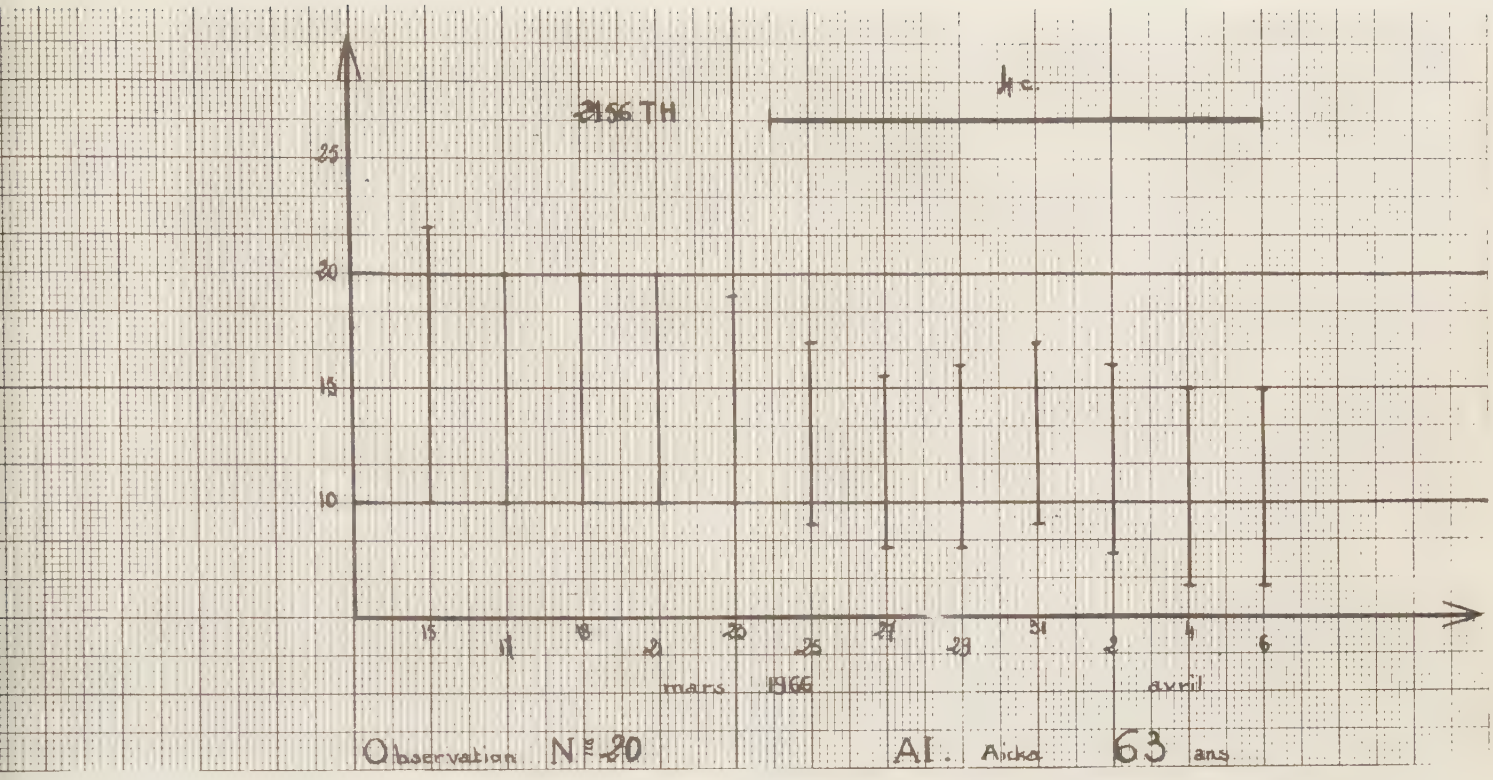
Madame BE... Aïcha, 62 ans, est une forte obèse qui nous est adressée pour asthénie. L'examen découvre une hypertension artérielle à 22 - 10. Ne parlant pas un mot de français, il est impossible de faire préciser si cette hypertension artérielle était connue, depuis quand, et si elle a déjà été traitée. Par contre, elle se plaint de nombreux signes fonctionnels polymorphes et itinérants.

Le bilan montre une atteinte vasculaire déjà avancée :

- le fond d'oeil est au Stade II
- l'électrocardiogramme montre une discrète lésion sous endocardique antéro-latérale
- le déficit rénal est marqué par :
  - l'albuminurie à 0, 55 g °/oo
  - la constante d'Ambard à 0, 10
  - l'élimination de la Phénolsulfonephtaléïne à 36 %
  - bien que l'urée soit à 0, 35 g / litre et le coefficient de Van Slyke à 81 et 103 %

Toute tentative de régime hygiéno-diététique est superflue, cette malade faisant preuve d'une gourmandise étonnante : non contente de manger tout ce que ses voisines ne veulent pas, elle se fait encore apporter par sa famille de nombreux loukoums et autres sucreries orientales...

../.



Après quatre jours d'hospitalisation, la tension artérielle s'est remarquablement fixée à 20 - 10. Sous l'action de 4 comprimés par jour de 2156 TH, elle descend progressivement pour se stabiliser à 15 - 7. Parallèlement, l'état général s'améliore, l'asthénie et l'apathie diminuent. L'action sur les signes fonctionnels est inappréciable. L'électrocardiogramme est sensiblement amélioré.

Traitement associé : Pondéral = 3 comprimés par jour

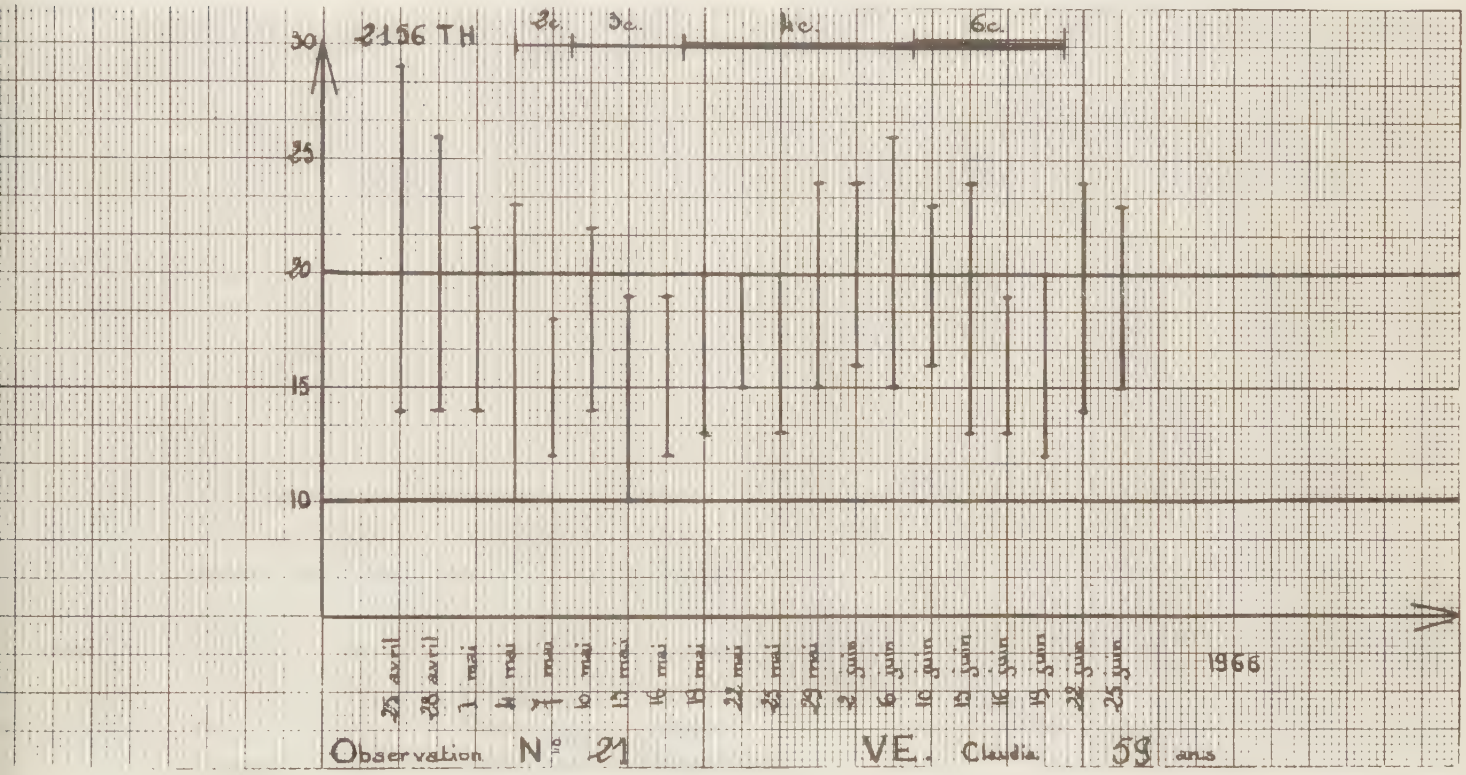
Résultat : EXCELLENT.

../.

Observation n° 21 -

Madame VE... Claudia, 59 ans, entre à l'hôpital à l'occasion d'une épistaxis minime. L'hypertension artérielle est à 28 - 14 à l'arrivée. Cette hypertension artérielle est connue depuis trois ans, à 22 de maxima environ. Passablement négligée, elle s'est déjà compliquée d'un accident vasculaire cérébral qui a bien régressé.

Cette malade ne ressent que peu de signes fonctionnels (seulement quelques troubles visuels). Le fond d'oeil est au Stade II. L'électrocardiogramme objective une hypertrophie ventriculaire gauche. Le bilan rénal est peu perturbé (coefficient de Van Slyke à 62 % et 73 %). Il montre tout de même une constante d'Ambard à 0, 12.



Après repos et sédatifs, la tension artérielle reste à 22 - 14. Le traitement par 2156 TH à dose croissante semble amener une baisse à 19 - 10 au début. Mais la tension artérielle remonte alors et résiste à toute augmentation des doses.

Traitements associés : Diurilix = 3 comprimés par jour
Largactil = 100 mg.

Résultat : NUL.

Observation n° 22 -

L'hypertension artérielle de Monsieur DA... Claude, 36 ans, a été découverte il y a neuf ans au cours d'un examen systématique de Médecine du travail. Tous les examens pratiqués à cette époque étant normaux, un simple traitement sédatif avait été institué. Trois ans plus tard, toujours au cours d'un examen de médecine du travail, on découvre une albuminurie transitoire.

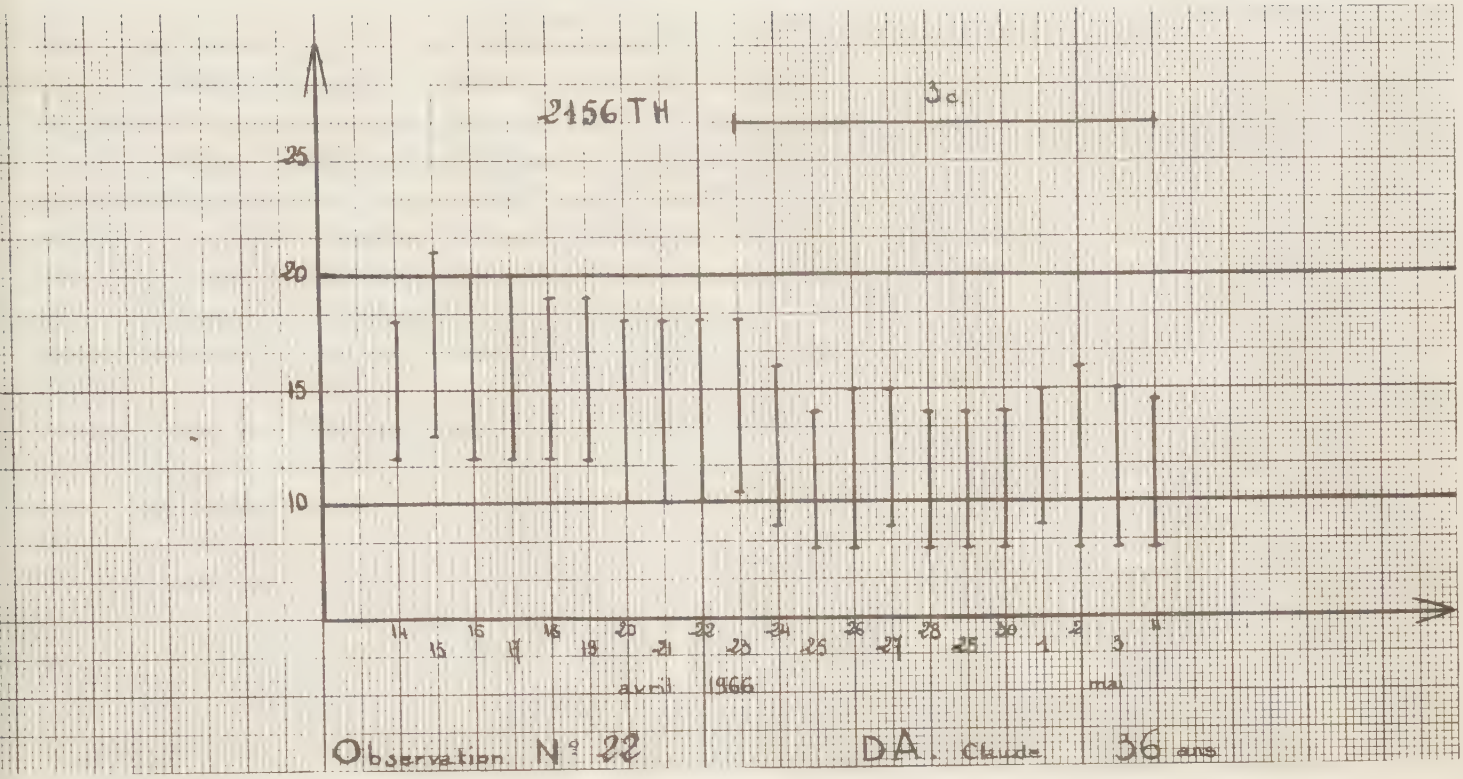
Le seul point à noter dans les antécédents est l'existence d'une hypertension artérielle chez les parents.

A son arrivée dans le Service, la tension artérielle est à 21 - 13. Ce malade est obèse mais ne se plaint d'aucun signe fonctionnel et l'examen clinique est strictement normal.

Le fond d'oeil et l'électrocardiogramme ne montrent également aucune altération. Le bilan rénal est légèrement perturbé :

Il n'existe pas d'albuminurie.
L'urée sanguine est à 0, 32 g °/oo
L'élimination de la Phénolsulfonephtaleïne est à 68 %.
mais le coefficient de Van Slyke à 67 % pour le premier échantillon, ne s'élève qu'à 43 % dans le second.
La constante d'Ambard s'élève à 0, 11.

../.



Mis s'abord au traitement par Serpasil (0, 50 mg par jour) la tension artérielle s'abaisse à 18 - 10 et reste stable à ces chiffres. Sous l'action du 2156 TH à raison de 3 comprimés par jour, elle se normalise à 15 - 8.

Résultat : EXCELLENT.

../.

Observation n° 23 -

Madame LE... Léontine, 51 ans, est hypertendue depuis seize ans. Cette hypertension artérielle a débuté à la fin de la neuvième grossesse par une double crise d'éclampsie. Depuis cet accident, l'albuminurie a été constante, la tension artérielle aux alentours de 18 de maxima, les infections urinaires fréquentes avec même un ou deux épisodes d'hématurie. L'urée est élevée depuis trois ans.

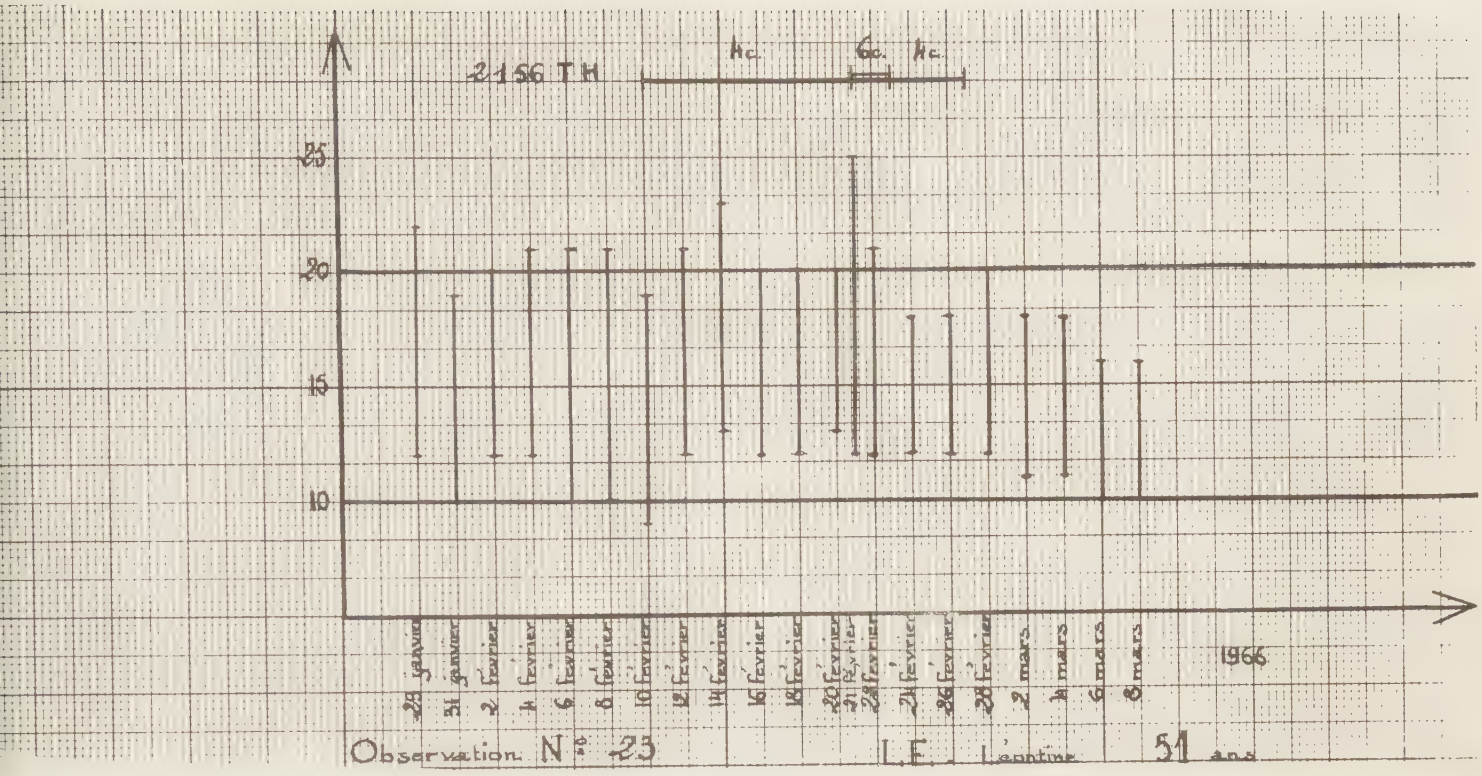
Il n'a jamais été pratiqué de bilan sérieux et le seul traitement proposé était un régime sans sel et hypoprotidique assez mal suivi et depuis un an, quelques diurétiques sulfamidés.

Lors de son admission dans notre Service, l'examen clinique ne note qu'une obésité importante, et des oedèmes modérés. En particulier l'examen cardiaque est normal. La tension artérielle est à 22 - 12. Il existe quelques signes fonctionnels : céphalées, bourdonnements d'oreille.

Le fond d'oeil est au Stade I frustre
Les signes rénaux sont prépondérants :
l'urée à 1, 76 g °/oo
une hématurie macroscopique et une pyurie
albuminurie à 8 g /litre
coefficient de Van Slyke à 12 %
constante d'Ambard à 0, 45

Au repos et régime strict, la tension artérielle se stabilise à 21 - 10. Le 2156 TH commencé à 4 comprimés par jour entraîne d'abord une élévation des chiffres tensionnels tout à fait paradoxale. Puis la tension artérielle finit par baisser pour se situer à 20 - 12. Au 11ème jour de traitement la malade fait une colique néphrétique qui aboutit à l'élimination d'un gros caillot sanguin. La tension artérielle s'élève ce jour à 25 - 12. On augmente alors les doses à 6 comprimés par jour.

../.



L'action sur la maxima est alors satisfaisante puisqu'elle s'abaisse à 18 mais la minima à 12 ainsi que les signes fonctionnels restent inchangés. Enfin , au 17 ème jour de traitement, la malade prise de nausées et de vomissements, refuse catégoriquement et définitivement de prendre le médicament.

Le relais est pris par l'Aldomet qui, à 2 comprimés par jour, fait rapidement baisser la tension artérielle à 16 - 10 et améliore notablement les signes fonctionnels.

Traitement associé : Chophytol = 6 ampoules par jour + 100 gouttes per os.

Résultat : INTOLERANCE.

../.

Observation n° 24 -

Monsieur HE... Georges, 19 ans, vient d'être refusé au Conseil de révision pour la découverte d'une hypertension artérielle fruste à 17 - 10 et une albuminurie.

Cette hypertension artérielle est connue depuis deux ans en médecine du travail (16 - 8), non traitée.

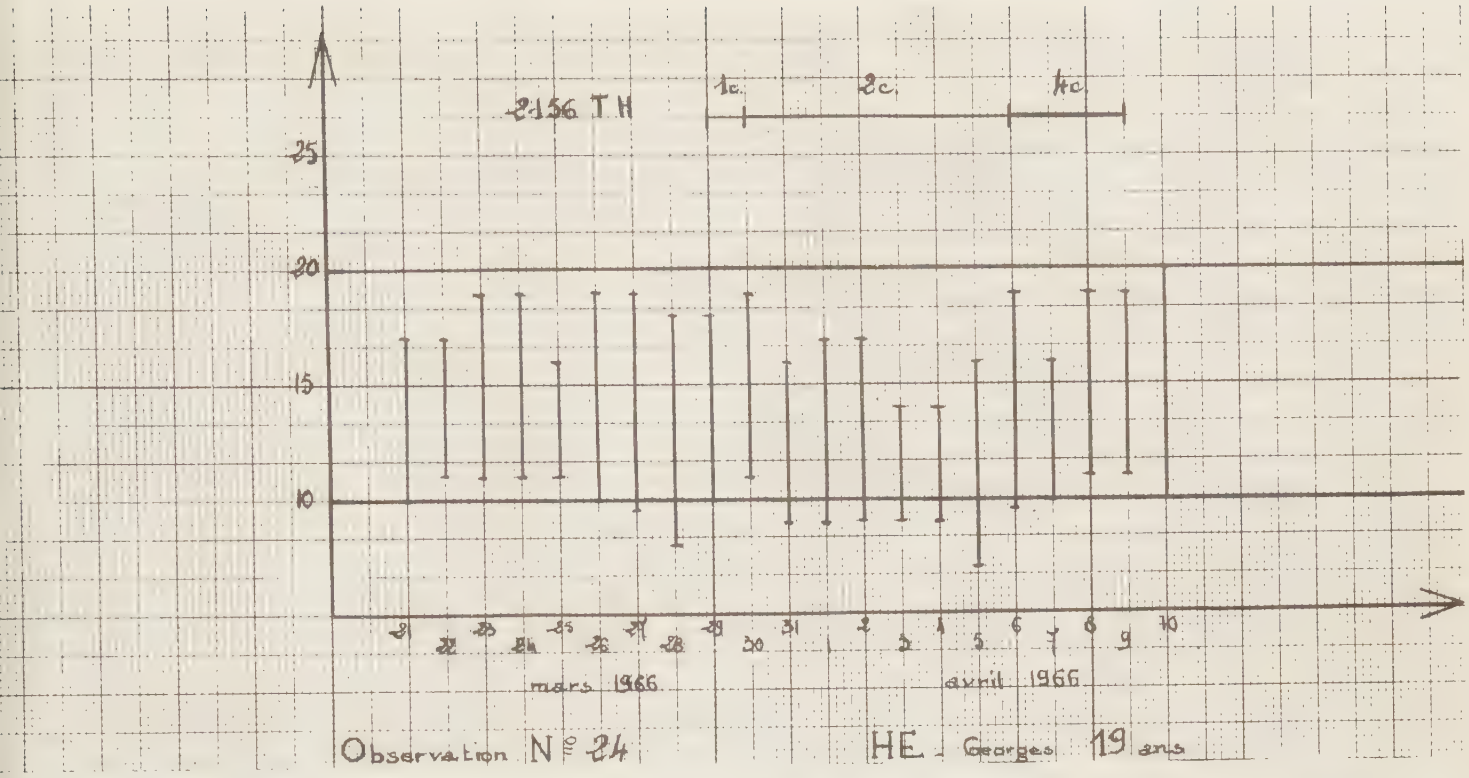
Il n'existe aucun antécédent cardiaque ou rénal et l'examen clinique est normal. Cependant, on note l'existence de céphalées assez fréquentes.

Le fond d'oeil et l'électrocardiogramme ne révèlent également aucune altération.

L'urée est à 0, 23 g °/₀₀.
L'albuminurie intermittente ne dépasse pas 0, 15 g °/₀₀.

Il n'y a pas de coarctation aortique.
On ne note aucun signe de maladie de Cushing.
Le taux des catécholamines est normal.

../.



Le repos n'améliore guère les chiffres tensionnels qui restent à 19 - 12. Le 2156 TH fait d'abord baisser la tension artérielle à 14 - 9 pour une dose de 2 comprimés par jour. Mais elle remonte bientôt et l'augmentation des doses à 4 comprimés ne la fait plus baisser.

Traitement associé : Gardénal = 10 cg.

Résultat : NUL.

Observation n° 25 -

Monsieur SA... Santino, 39 ans, est hospitalisé en urgence pour une poussée tensionnelle à 26 - 10 s'accompagnant d'un déficit de l'hémicorps gauche.

L'hypertension artérielle a été découverte il y a dix ans, lors d'une fracture du bassin, au cours de laquelle il n'a pas été pratiquée d'urographie intra-veineuse. Depuis, malgré plusieurs traitements essayés la tension artérielle reste élevée mais n'a jamais dépassé 23 de maxima. Enfin, depuis deux ans sont apparus de nombreux signes fonctionnels subjectifs.

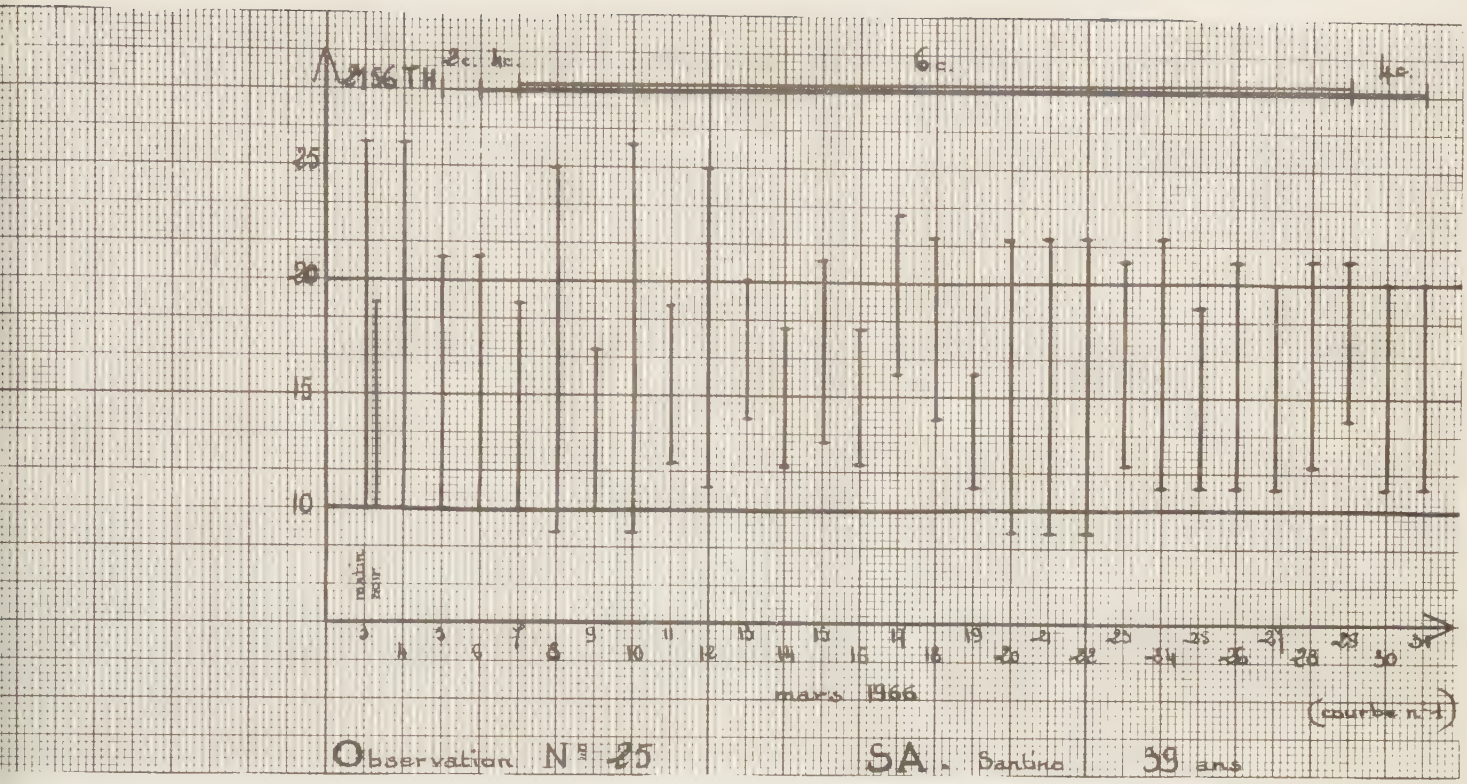
Dans les jours qui suivent l'admission, l'hémiplégie gauche régresse totalement. L'hypertension artérielle est très instable oscillant entre 17 - 10 et 26 - 10. Le fond d'oeil est normal. L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche et fait suspecter une nécrose ancienne. Le dosage des catécholamines est normal. Par contre, le bilan rénal est dissocié :

urée 0, 50
coefficient de Van Slyke 99 % et 55 %.
constante d'Ambard à 0, 12
élimination de la Phénolsulfonephtaléïne à 49 %

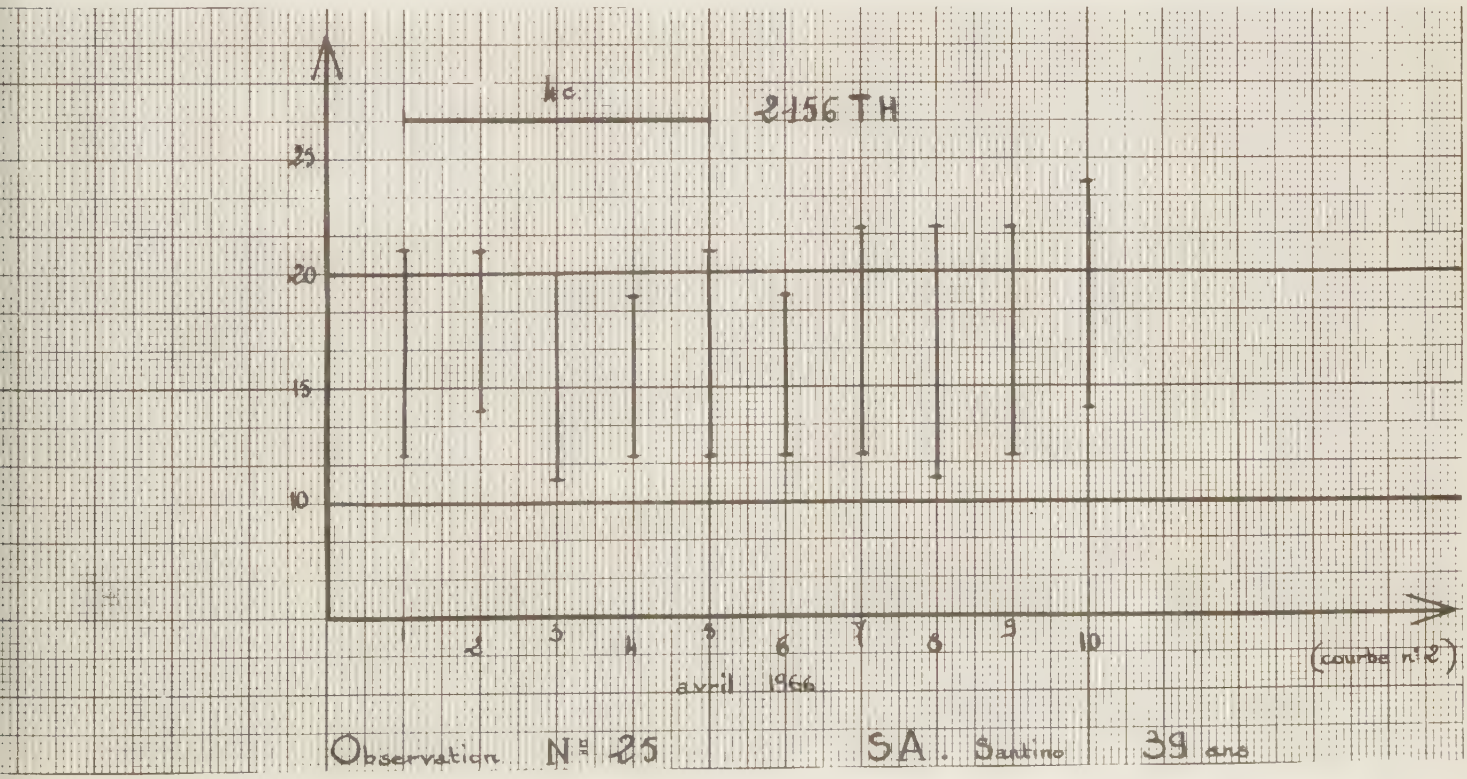
A l'urographie intra-veineuse, on découvre une dilatation pyélocalicielle et une mauvaise imprégnation urétérale à gauche. L'urétéropyélographie rétrograde ne parvient pas non plus à injecter convenablement l'uretère gauche.

Au terme de ce bilan, la décision est prise de diriger le malade sur un service spécialisé. En attendant que ce transfert s'effectue un traitement par le 2156 TH est institué.

../.



Observation N° 25 SA. Santino 39 ans



Observation N° 25 SA. Santino 39 ans

Commencé à la dose de 2 comprimés par jour, il faut monter à 6 comprimés pour constater une légère amélioration :

- Disparition des à coups hypertensifs
- Stabilisation des chiffres à 22 - 12
- Remontée brutale des chiffres tensionnels à 24 - 15 lors de l'arrêt du traitement.

Nous avons appris quelques mois plus tard qu'il lui avait été pratiqué une surrénalectomie bilatérale en deux temps dont il était décédé.

Traitements associés : Hydergine = 1 ampoule
Gardénal = 20 cg

Résultat : MEDIOCRE.

../.

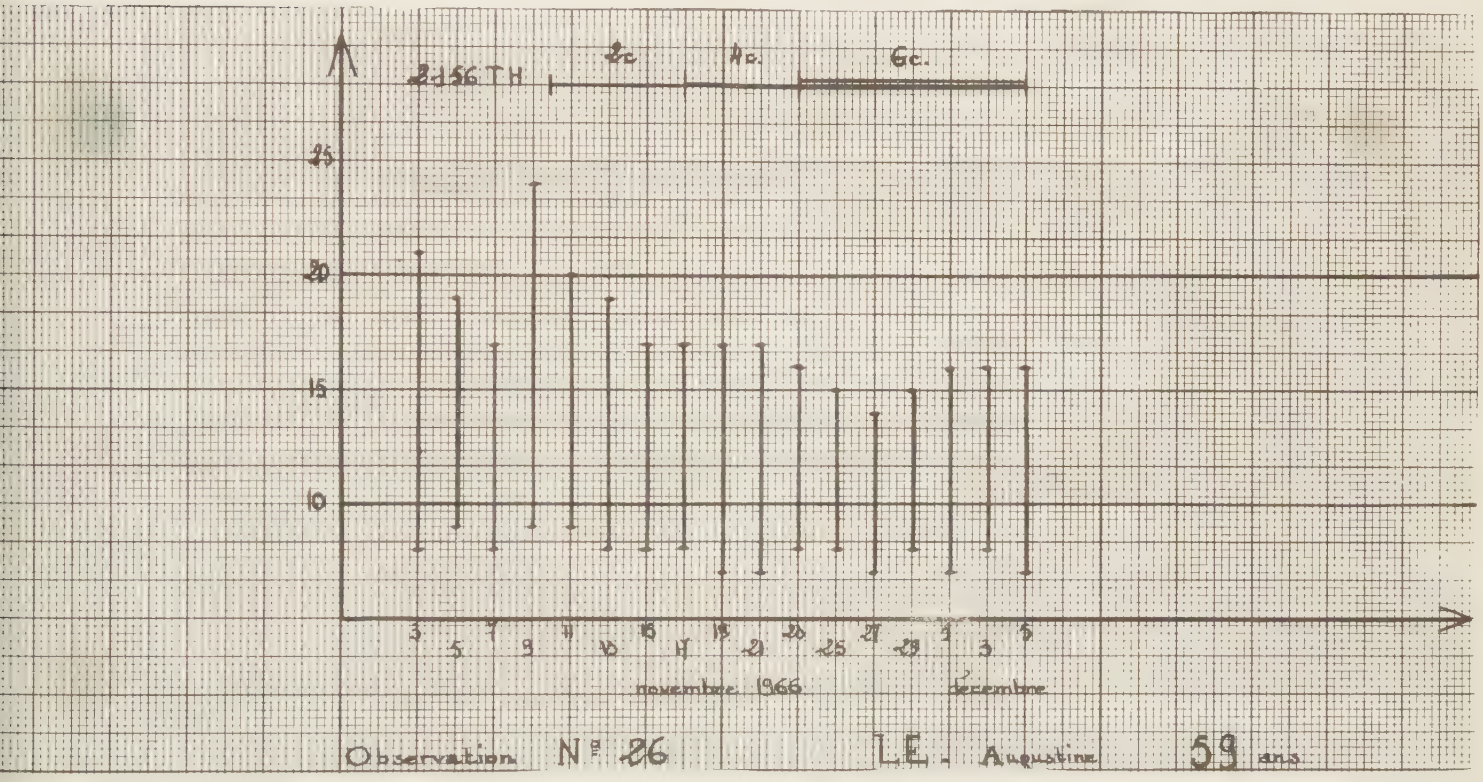
Observation nº 26 -

Madame LE... Augustine, 59 ans, est adressée dans notre Service pour la régularisation d'un diabète sévère découvert en 1965 à l'occasion de l'ablation d'un sein. L'hypertension artérielle a débuté de façon insidieuse et méconnue et, jusqu'à ce jour elle semble avoir été passablement négligée et mal traitée. Les chiffres tensionnels à 21 - 8 à l'arrivée sont très variables, s'élevant à 24 - 9 après huit jours de repos.

Le fond d'oeil est au Stade III.

L'électrocardiogramme montre une discrète hypertrophie auriculaire gauche

L'urée est à 0, 50 et le coefficient de Van Slyke à 59 et 79 %.



Le traitement par 2156 TH amène tout de suite une régularisation des chiffres tensionnels mais il faut augmenter les doses jusqu'à 6 comprimés par jour pour obtenir une baisse appréciable des chiffres qui se stabilisent à 16 - 9. Parallèlement les céphalées, peu améliorées dans

../.

leur intensité, deviennent plus rares.

Traitements associés : Insuline Novo Mixte = 40 unités par jour.

Résultat : EXCELLENT.

../.

Observation n° 27 -

Madame LO... Gisèle, 49 ans, est hospitalisée pour une épistaxis.

L'hypertension artérielle a été découverte il y a huit ans au cours d'une grossesse. Les chiffres restant toujours modérés (inférieurs à 20 de maxima) elle n'a jamais été traitée.

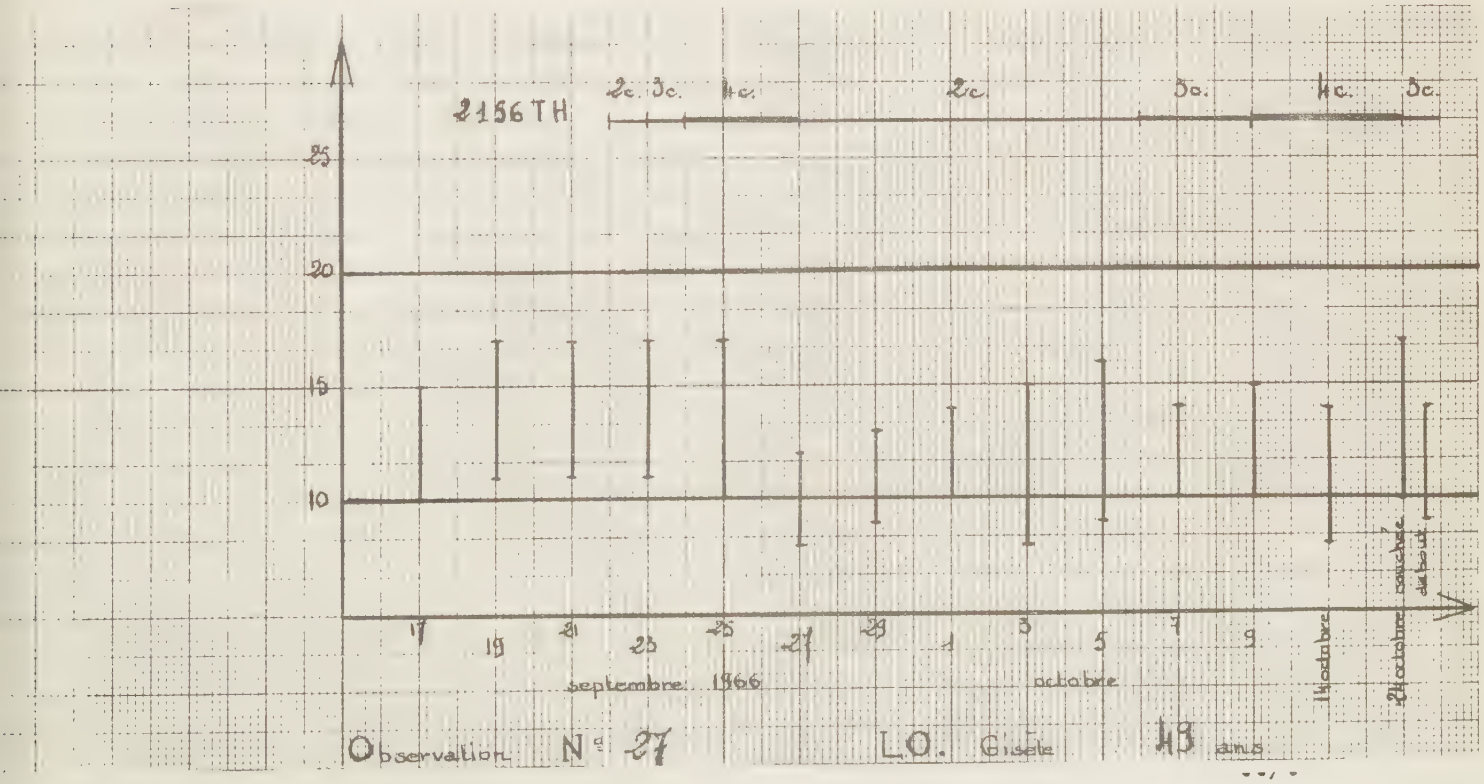
Dans les antécédents, il faut noter une néphrectomie en 1945 pour tuberculose rénale.

Depuis quelque temps, la malade souffre de céphalées.

L'électrocardiogramme est normal.

Le coefficient de Van Slyke à 48 % et la constante d'Ambard à 0, 12 prouvent un léger déficit rénal.

Le repos et les sédatifs n'amènent guère d'amélioration et les chiffres restent remarquablement stables à 17 - 11.



Le 2156 TH entraîne, à la dose de 4 comprimés par jour, une chute brutale de la tension artérielle à 12 - 8, qui oblige à diminuer la posologie. La tension artérielle remonte alors progressivement à 16 - 9 obligeant à revenir à la dose de 4 comprimés.

En définitive, la tension artérielle se situe aux alentours de 14 - 9 et les céphalées disparaissent complètement. Quelques troubles secondaires apparaissent : d'une part, une constipation durable mais facilement réductible par quelques laxatifs doux,

d'autre part, un certain degré d'hypotension orthostatique entraînant quelques rares petits vertiges et qui obligent finalement à réduire la posologie à 3 comprimés.

Résultat : BON.

../.

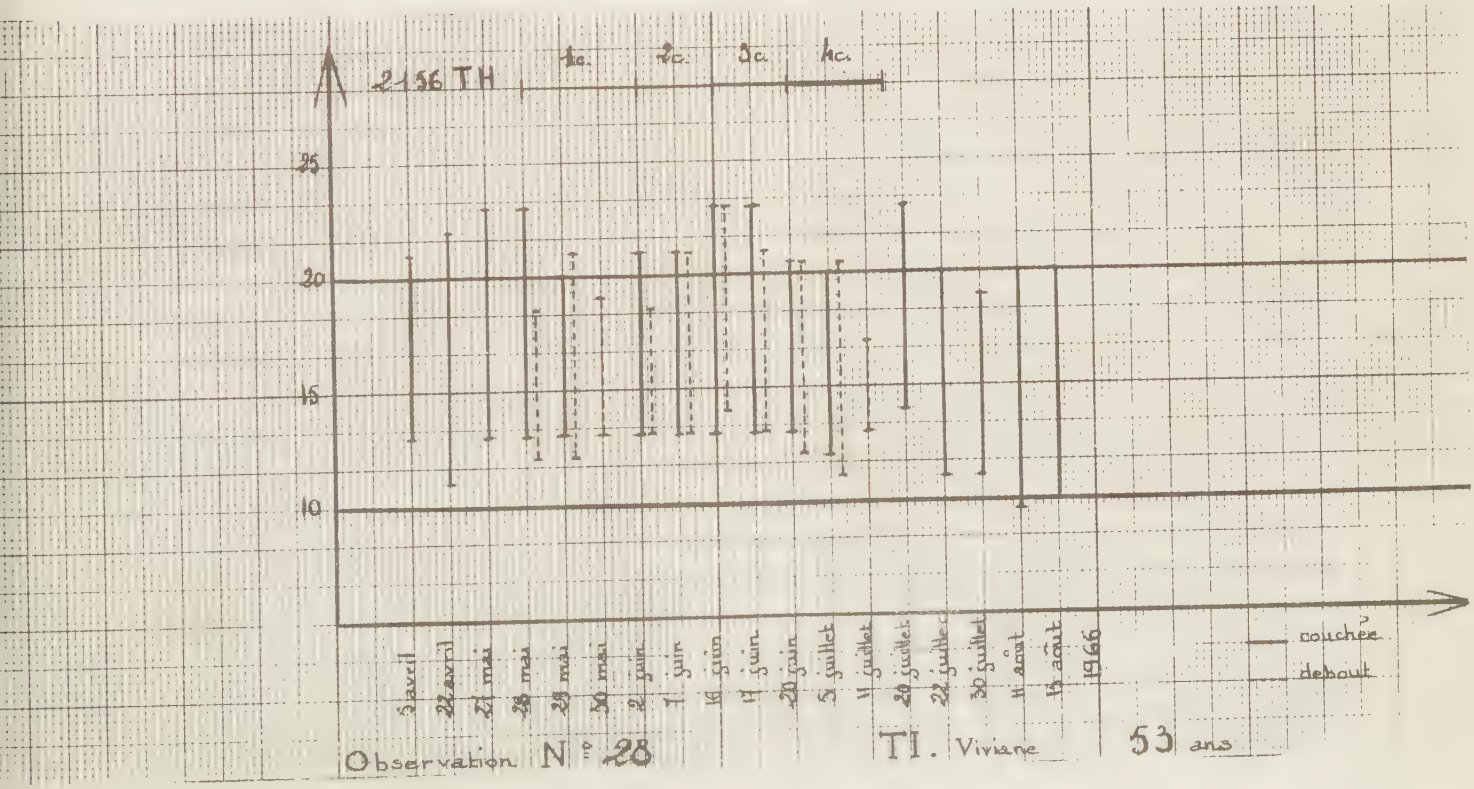
Observation n° 28 -

Madame TI... Viviane, 53 ans, est atteinte d'une hypertension artérielle depuis très longtemps puisque celle-ci avait déjà été signalée lors de ses deux grossesses il y a 15 et 28 ans.

Il y a une dizaine d'années, une néphropexie a été pratiquée sur le rein gauche ptosé sans obtenir l'amélioration tensionnelle souhaitée.

Hospitalisée il y a un an pour une pyrexie mystérieuse, on découvre une infection urinaire récidivante à staphylocoque. L'urographie intra-veineuse montre un calcul urétéral droit bloqué au niveau de l'apophyse transverse de L3. Cette lithiase pourrait bien être à l'origine des épisodes infectieux et même du léger déficit rénal (coefficient de Van Slyke 40 % et 61 %, constante d'Ambard à 0, 12), mais la malade refuse catégoriquement toute intervention chirurgicale.

L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche. Le fond d'oeil est normal.



A peu près tous les traitements hypotenseurs connus ont été essayés. Seul l'Aldomet s'est montré actif en maintenant pendant plusieurs mois la tension artérielle entre 14 - 8 et 18 - 10. Puis peu à peu, l'effet de ce médicament semble s'épuiser et lorsqu'on décide de le remplacer par le 2156 TH, la tension artérielle est à 23 - 13.

Ce dernier, donné à dose progressive, n'obtient aucune action sur la diastolique qui reste dangereusement fixée à 13. La systolique semble baisser au début mais l'effet s'épuise rapidement et oblige à augmenter les doses.

En définitive, devant le peu d'effet obtenu, on préfère revenir à l'Aldomet à une posologie supérieure à la précédente. La tension artérielle se stabilise alors à 20 - 10.

Résultat : MEDIOCRE.

CHAPITRE VII -

- R E S U L T A T S

A N A L Y S E E T I N T E R P R E T A T I O N -

RESULTATS

ANALYSE ET INTERPRETATIONS

Nous diviserons ce chapitre en trois parties :

- RESULTATS et TOLERANCE

où nous donnerons successivement :

. Les résultats sur les chiffres tensionnels
. Les résultats sur les signes fonctionnels
. Les résultats globaux
. La tolérance

Nous décrirons les effets secondaires que nous avons rencontrés puis nous analyserons les échecs du traitement.

- INFLUENCE des DIVERSES COMPOSANTES de l'HYPERTENSION ARTERIELLE sur les RESULTATS

Nous les détaillerons chacune à leur tour et nous essayerons d'en déduire les indications éventuelles du traitement.

- ANALYSE DETAILLEE de l'ACTIVITE du 2156 TH

Nous étudierons en détail les résultats du traitement sur chacune des composantes.
Nous reviendrons brièvement sur la posologie.
Nous verrons pour finir l'influence des traitements associés.

../.

- RESULTATS et TOLERANCE -

Expression des résultats :

Nous indiquerons successivement et séparément les résultats obtenus sur les chiffres tensionnels et sur les signes fonctionnels. Puis nous donnerons les résultats globaux qui tiendront compte des précédents et d'une appréciation d'ensemble de l'activité du traitement.

Pour exprimer ces résultats, nous utiliserons les cinq notes suivantes :

- EXCELLENT : Le traitement a fait totalement disparaître la perturbation observée et tout est revenu à un état strictement normal.
- BON : Le traitement amène une très nette amélioration sans parvenir à faire disparaître totalement l'anomalie observée.
- MEDIOCRE : Il existe quelques très faibles améliorations mais le progrès est si minime qu'on ne peut considérer qu'il soit bénéfique pour le malade.
- NUL : Le traitement n'amène aucune amélioration et parfois au contraire la maladie semble continuer à évoluer vers l'aggravation.
- INTOLERANCE : Dans quatre cas (observations n° 11, 12, 19 et 23) nous avons été obligés d'arrêter le traitement parce que le malade ne le supportait pas. Pour ces observations, nous avons pu apprécier l'activité du traitement sur les chiffres tensionnels ou sur les signes fonctionnels, mais en ce qui concerne les résultats globaux, nous en avons fait un groupe à part que nous détaillerons ultérieurement.

../.

Résultats sur les chiffres tensionnels :

Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats	Nombre de cas	Numéros des Observations.
EXCELLENT	9	8-12-14-16-18-20-22-26-27
BON	3	1 - 4 - 11
MEDIOCRE	7	3-5-6-17-23-25-28
NUL	8	2-7-9-10-13-15-21-24

Sur les chiffres tensionnels, le traitement a donc obtenu :

- Une amélioration absolue dans 32 % des cas (Résultats EXCELLENTS)
- Une amélioration appréciable dans 11 % des cas (Résultats BONS)

Soit au total :

43 % de RESULTATS BENEFIQUES

Résultats sur les signes fonctionnels :

Rappelons que 18 malades seulement sur les 28 observés ont signalé des troubles fonctionnels. Compte tenu de l'impossibilité chez deux malades (observations n° 19 et 20) d'obtenir la moindre appréciation d'activité, nous aboutissons aux résultats suivants :

../.

Résultats	Nombre de cas	Numéros des Observations
EXCELLENT	2	8 - 18
BON	8	3-4-5-9-12-14-26-27
MEDIOCRE	1	6
NUL	5	13-17-23-24-25

Sur les signes fonctionnels, le 2156 TH a donc obtenu :

- Une régression totale dans 11 % des cas (Résultats EXCELLENTS)
- Une amélioration appréciable dans 45 % des cas (Résultats BONS)

Soit au total :

56 % de RESULTATS BENEFIQUES

Résultats globaux

Ils tiennent compte des résultats déjà donnés ci-dessus, mais également de l'activité du traitement sur les diverses composantes de l'hypertension ainsi que de la tolérance du médicament.

Nous les avons résumés dans le tableau suivant :

../.

Résultats	Nombre de cas	Numéros des Observations
EXCELLENT	7	8-14-16-18-20-22-26
BON	5	1-3-4-5-27
MEDIOCRE	5	6-9-17-25-28
NUL	7	2-7-10-13-15-21-24
INTOLERANCE	4	11-12-19-23

Le traitement de 28 malades par le 2156 TH, quand on examine son activité globale a donc donné :

- 25 % de Résultats EXCELLENTS
- 18 % de Résultats BONS

Soit un total de :

43 % de RESULTATS BENEFIQUES

On constate également que les résultats moyens sont plus rares que les résultats francs. Dans l'ensemble on peut dire que le médicament agit bien ou n'agit pas. Ce fait est important car, en pratique courante, le praticien pourra rapidement, après une période d'essai d'une quinzaine de jours, se faire une opinion sur l'activité du traitement chez un malade donné. Si les premières constatations sont favorables, il pourra vraisemblablement continuer la prescription pendant très longtemps pour le plus grand bien des malades.

../.

Tolérance

Le 2156 TH a, dans l'ensemble, été bien toléré par 24 des malades soumis au traitement soit une :

Bonne Tolérance dans 86 % des cas

Nous avons cependant observé certains effets secondaires indésirables qui le plus souvent se sont montrés peu gênants et faciles à réduire, sauf dans quatre cas où leur intensité et leur durée nous ont obligés à interrompre le traitement.

Effets secondaires

Ils ont revêtu quatre types différents que nous voudrions détailler ici :

- La Constipation a été signalée par la presque totalité des malades. En général, elle apparaît assez rapidement au 2ème ou 3ème jour du traitement et elle disparaît spontanément vers le 10ème jour, le malade restant donc de 4 à 6 jours sans aller à la selle. Quatre malades ont eu des troubles plus accentués (observations n° 12, 14, 17 et 27) s'accompagnant de ballonnement et de petites coliques. Nous avons alors administré quelques laxatifs très doux (huile de Ricin, extrait de Tamarin, extrait de Séné ...) et les troubles sont facilement rentrés dans l'ordre.

Seul le malade n° 11 a fait un accident dramatique obligeant à interrompre le traitement. La constipation est apparue dès les premiers jours et nous l'avons d'abord considérée comme un incident mineur. Mais au 4ème jour s'est produit une occlusion intestinale aiguë, typique, très difficile à faire céder. Il est bien évident qu'aucune reprise du traitement n'a été tentée.

Rappelons que ce malade était atteint d'une myopathie. On peut se demander si cette affection n'a pas favorisé une réaction aussi brutale du traitement sur sa musculature intestinale.

../.

- l'Hypotension orthostatique est également un trouble assez fréquent puisque nous l'avons décelée six fois (observations n° 1, 2, 12, 17, 18 et 27). Deux fois, elle est restée mineure n'entraînant qu'une chute de 2 cm de Hg sur la maxima, les trois autres fois elle était plus accentuée faisant baisser ce chiffre de 4 à 5 cm de Hg et produisant des troubles gênants (vertiges, brouillard visuel). Nous l'avons toujours traité par le repos complet au lit et la réduction des doses. Les phénomènes ont disparu en deux à trois jours.

La posologie à laquelle ces signes sont survenus est variable d'un malade à l'autre . Elle était :

- Deux fois à 4 comprimés par jour (observations n° 17 et 27)
- Deux fois à 5 comprimés par jour (observations n° 2 et 18)
- Une fois à 8 comprimés par jour (observation n° 1)

Si cette dernière posologie est extrêmement forte, les quatre précédentes sont dans les doses habituelles d'entretien.

Enfin, pour le malade n° 12, ce phénomène a pris une ampleur telle que nous avons dû abandonner le traitement qui avait d'abord donné des résultats très satisfaisants. Le malade se plaignait de constipation, présentait une légère hypotension orthostatique (chute de 2 à 3 cm de Hg sur la maxima) mais ces phénomènes avaient été considérés comme mineurs en regard de l'action remarquable du traitement par ailleurs. Lors du passage à la posologie de 6 comprimés par jour, plusieurs épisodes lipothymiques très inquiétants avec chute tensionnelle à 7 - 4 sont apparus, nécessitant l'interruption du traitement.

Une tentative de reprise du 2156 TH a été essayée chez ce malade à une posologie plus faible et après quelques jours d'interruption. Les phénomènes n'en sont pas moins réapparus, nécessitant un arrêt définitif.

../.

Un autre inconvénient que nous avons remarqué est la Chute brutale de la tension artérielle lors de l'institution du traitement ou au moment de l'augmentation des doses. Nous l'avons rencontré quatre fois (observations n° 4, 6, 18 et 27) et comme dans le cas précédent, le repos absolu et la réduction des doses pendant quelques jours a fait disparaître le trouble. Ces phénomènes surviennent en général pour des doses assez élevées, 6 comprimés par jour pour les observations n° 4 et 18, 4 comprimés par jour pour les observations n° 6 et 27. Le seul moyen de prévenir ces effets est de donner des doses lentement progressives, d'autant que la susceptibilité des malades est fort variable et imprévisible.

- L'Intolérance digestive a été observée deux fois. Elle se manifeste par des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques. Dans les deux cas, nous avons été obligés d'interrompre le traitement.

Dans l'observation n° 19, la malade a présenté les phénomènes d'intolérance dès le premier jour. Toutes les manifestations ont cessé très rapidement avec l'interruption de la prescription. Le psychisme de la malade, sachant parfaitement qu'on lui administrait "un nouveau médicament", était certainement hostile à cette tentative mais ce fait paraît insuffisant pour expliquer l'ampleur des manifestations observées. Pour la même raison, il a été tout à fait impossible de faire une seconde tentative.

Pour l'observation n° 23, les signes d'intolérance ont été identiques aux précédents (nausées, vomissements), à cette différence qu'ils sont survenus au 16ème jour du traitement qui avait jusque là donné un résultat satisfaisant. Il faut tenir compte également que cette malade atteinte d'une néphrite interstitielle grave avec syndrome néphrotique pouvait trouver ailleurs des raisons suffisantes pour présenter de telles manifestations. Devant la gravité de l'état général, nous n'avons pu, cette fois encore, tenter une reprise du traitement.

../.

En définitive, nous avons observé les effets secondaires suivants :

- Constipation importante :..... 18 % des cas
- Hypotension orthostatique :..... 22 % des cas
- Chute brutale de la tension artérielle :..... 14 % des cas
- Intolérance digestive : ..... 7 % des cas

Ces effets latéraux ont pris l'aspect de véritables intolérances dans quatre cas, résumés par le tableau suivant :

N°	Durée du traitement	Posologie	Type d'Intolérance	Effet du traitement	Tentative de reprise
11	3 j.	6 c.	Constipation + O.I.A.	+	0
12	17 j.	6 c.	Hypo T.A. orthost. + lipothymies	++	+
19	2 j.	2 c.	Nausées + vomissements.	0	0
23	16 j.	6 c.	Nausées + vomissements.	++	0

Analyse des Echecs :

Il est intéressant de rechercher s'il existe des caractères communs entre les observations relatives aux résultats "nuls" et "médiocres".

Pour ce qui est des résultats nuls, il ne semble exister aucune relation entre les diverses observations. On peut tout juste faire les remarques suivantes :

- Plusieurs hypertensions semblent, contrairement à toute attente, être d'apparition récente (observations n° 2, 10, 13, 15 et 24). Seule pour l'observations n° 13, nous avons la certitude que plusieurs traitements avaient été essayés antérieurement sans succès.

../.

- Dans deux cas, le traitement a été institué chez des malades atteints d'hypertension artérielle minime ou presque normale (observations n° 7 et 24). Le traitement administré à ces malades n'a amené aucune modification des chiffres tensionnels.

Au contraire, pour ce qui est des observations aboutissant à un résultat "médiocre", il s'agit pour les cinq cas d'hypertension artérielle très ancienne (toutes plus de quinze ans). Quatre d'entre elles semblent avoir été correctement traitées antérieurement sans obtenir d'amélioration très nette.

Cependant toutes ces constatations sont beaucoup trop ténues pour en tirer une ligne de conduite qui permettrait au praticien de connaître à l'avance, les malades dont les hypertensions artérielles sont résistantes au traitement.

../.

INFLUENCE DES DIVERSES COMPOSANTES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SUR LES RESULTATS

- INFLUENCE DE L'AGE SUR LES RESULTATS

RESULTATS	< 35 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	75-84 ans	85-94 ans
Excellents		1	1	4	1		
Boms			2	1	1		1
Médiocres		1		2		1	1
Nuls	1			2	3	1	
Intolérances		1	1	2			

Ce tableau permet de voir que l'âge des malades n'influence aucunement l'activité du traitement. En effet, pour chaque tranche d'âge on retrouve une répartition sensiblement identique à celle des résultats globaux.

Nous avons traité par le 2156 TH quatre malades de plus de 75 ans (observations n° 4 = 89 ans, n° 6 = 86 ans, n° 7 = 78 ans, n° 9 = 75 ans). Les résultats obtenus sont peut être un peu moins satisfaisants que pour les tranches d'âge inférieur puisque nous n'avons qu'un résultat "Bon" sur les quatre. Signalons que ces malades ont très bien supporté le traitement et n'ont présenté ni constipation, ni hypotension orthostatique. Par contre, les deux malades les plus âgés ont accusé une chute brutale

../.

de la tension artérielle en début de traitement qui provoquerait fatalement un jour ou l'autre des accidents si on maintenait cette indication. Cette tendance à faire baisser les chiffres tensionnels très rapidement étant assez fréquente avec ce médicament, nous pensons qu'il est préférable de ne pas l'administrer aux personnes très âgées, ce qui, en définitive, rejoint une règle générale du traitement des hypertendus.

- INFLUENCE DU SEXE SUR LES RESULTATS

Les résultats en fonction du sexe des malades se répartissent de la façon suivante :

SEXE	EXCELLENT	BON	MEDIOCRE	NUL	INTOLERANCE
MASCULIN	3	3	1	3	2
FEMININ	4	2	4	4	2

Soit :

- 50 % de résultats bénéfiques chez les hommes
- 37, 5 % de résultats bénéfiques chez les femmes

Il semblerait donc que le traitement obtienne de meilleurs résultats chez les hommes. Mais nous nous garderons bien de tirer de ces chiffres, des conclusions catégoriques.

- INFLUENCE DU NIVEAU DE LA TENSION ARTERIELLE AVANT TRAITEMENT

Nous avons tenu compte seulement du chiffre tensionnel maxima dans un but de simplification. Les résultats en fonction de ce critère sont résumés dans le tableau suivant :

../.

T.A. maxima	Nombre de Cas	EXCEL-LENT	BON	MEDIO-CRE	NUL	INTOLE-RANCE	% de Succès
Inf. à 20	7	1	3		2	1	52 %
20 - 21	9	3	1	1	3	1	45 %
22 - 23	7	2	1	2	2		43 %
24 - 25	4	1		2		1	25 %
Sup. à 25	1					1	

On voit que le pourcentage de succès diminue régulièrement et très nettement au fur et à mesure que les chiffres tensionnels, avant traitement, s'élèvent.

- INFLUENCE DE L'ANCIENNETE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Ancienneté	Nombre de Cas	Nombre de Succès	Pourcentage
Inconnue	8	5	63 %
Inf. à 5 ans	6	3	50 %
Sup. à 5 ans	14	4	29 %

On ne peut tirer aucune conclusion, bien sûr, en ce qui concerne les hypertensions artérielles d'ancienneté inconnue. Tout au plus, peut-on penser qu'il s'agit là pour une grande part, d'hypertensions relativement récentes et on voit qu'elles obtiennent une forte proportion de succès

../.

(63 %). Cette notion est confirmée par les hypertensions d'ancienneté connue où les plus récentes de moins de 5 ans obtiennent de bien meilleurs succès que les hypertensions anciennes.

- INFLUENCE DES SIGNES FONCTIONNELS

Aussi bien pour les malades se plaignant de signes fonctionnels frustres que pour ceux accusant des signes fonctionnels importants, nous obtenons 50 % de résultats bénéfiques. Ce chiffre est légèrement supérieur à ceux des résultats globaux.

- INFLUENCE DE L'ETAT CARDIAQUE

Le traitement par 2156 TH s'est montré bénéfique pour :

. 4 des 11 malades atteints d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique soit :

36 % de Succès

. 3 des 7 malades présentant des crises d'angor, soit :

43 % de Succès

- INFLUENCE DE L'ETAT RENAL

Les résultats du traitement en fonction de l'importance du déficit rénal sont résumés dans le tableau suivant :

Déficit Rénal	Nombre de Cas	Succès	Pourcentage
0	8	3	37 %
+	9	4	45 %
+ +	8	4	50 %

Il semble bien ressortir de ces résultats que le traitement

../.

est plus actif sur les hypertensions avec déficit rénal important que sur celles avec déficit rénal mineur ou avec fonction rénale normale.

Cette remarque confirme bien d'ailleurs une des propriétés pharmacodynamiques du 2156 TH.

- INFLUENCE DE L'EXISTENCE D'ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

Sur les six malades ayant présenté des accidents vasculaires cérébraux, deux seulement ont vu leur hypertension améliorée par le traitement soit un taux de succès de 33 % nettement inférieur aux résultats globaux.

- INFLUENCE DE L'ETAT DU FOND D'OEIL

En fonction de l'état du fond d'oeil, nous avons obtenu les résultats suivants :

Fond d'oeil	Nombre de cas.	Succès	Pourcentage
Normal	5	2	40 %
Stade I	8	3	37 %
Stade II	8	4	50 %
Stade III	2	2	100 %

On voit que ces résultats sont dissociés et nous nous garderons bien d'en tirer une quelconque conclusion.

- INFLUENCE DU TERRAIN

L'activité du traitement a été remarquablement bénéfique pour les deux malades diabétiques que nous avons traités. Les résultats sont

../.

tout aussi satisfaisants en ce qui concerne les sept malades obèses, avec 5 succès dont 4 "excellents" et un "bon".

- INDICATIONS DU 2156 TH

Au terme de cette étude nous pouvons essayer de dégager les principales indications du médicament étudié.

Les résultats obtenus semblent meilleurs :

- Pour des hypertensions d'apparition récente
- Avec des chiffres tensionnels moyennement élevés
- Chez des malades accusant des signes fonctionnels
- Et présentant un déficit rénal important

Par contre, l'activité semble moins probante :

- Lorsqu'il existe des signes cardiaques organiques
- Lorsqu'on trouve la notion d'accidents vasculaires cérébraux.

../.

- ANALYSE DETAILLEE DE L'ACTIVITE DU 2156 TH -

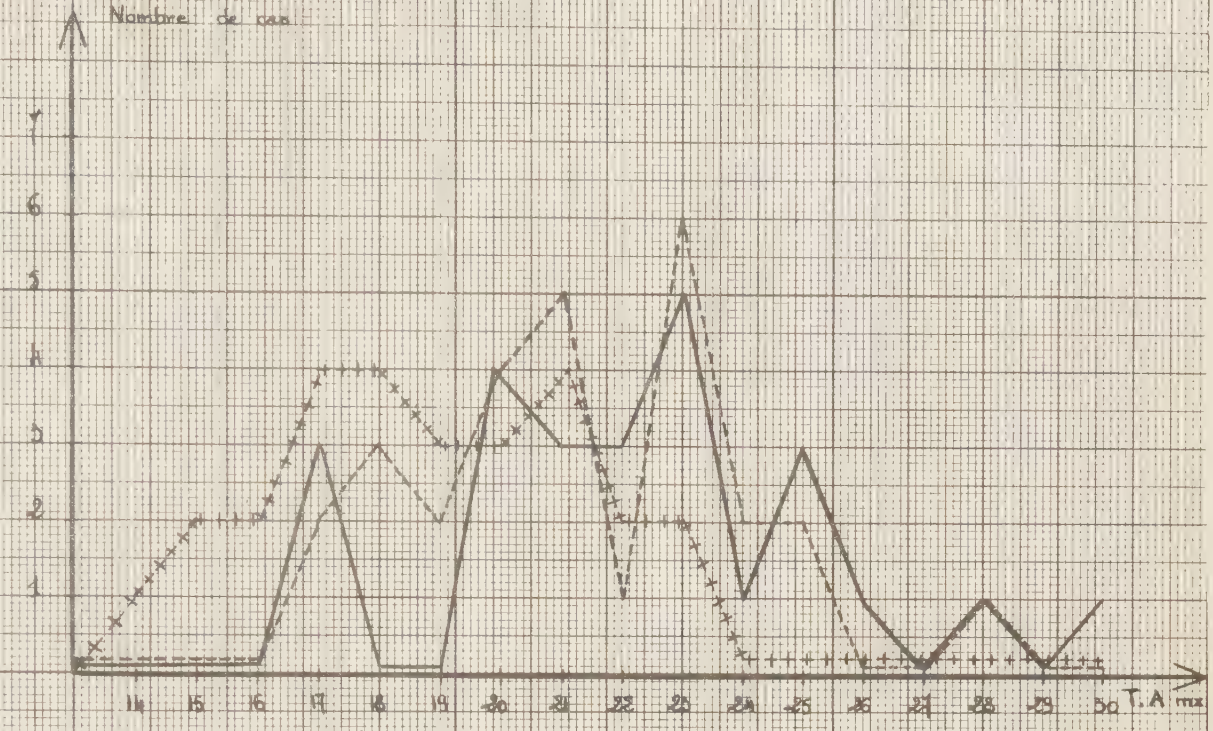
- ACTION DU TRAITEMENT SUR LES CHIFFRES TENSIONNELS

En relevant le nombre de malades qui ont les mêmes chiffres tensionnels, avant repos, avant traitement et après traitement, et en portant ces fréquences sur des graphiques, séparément pour les chiffres maxima et minima, on peut établir les courbes reproduites à la page suivante.

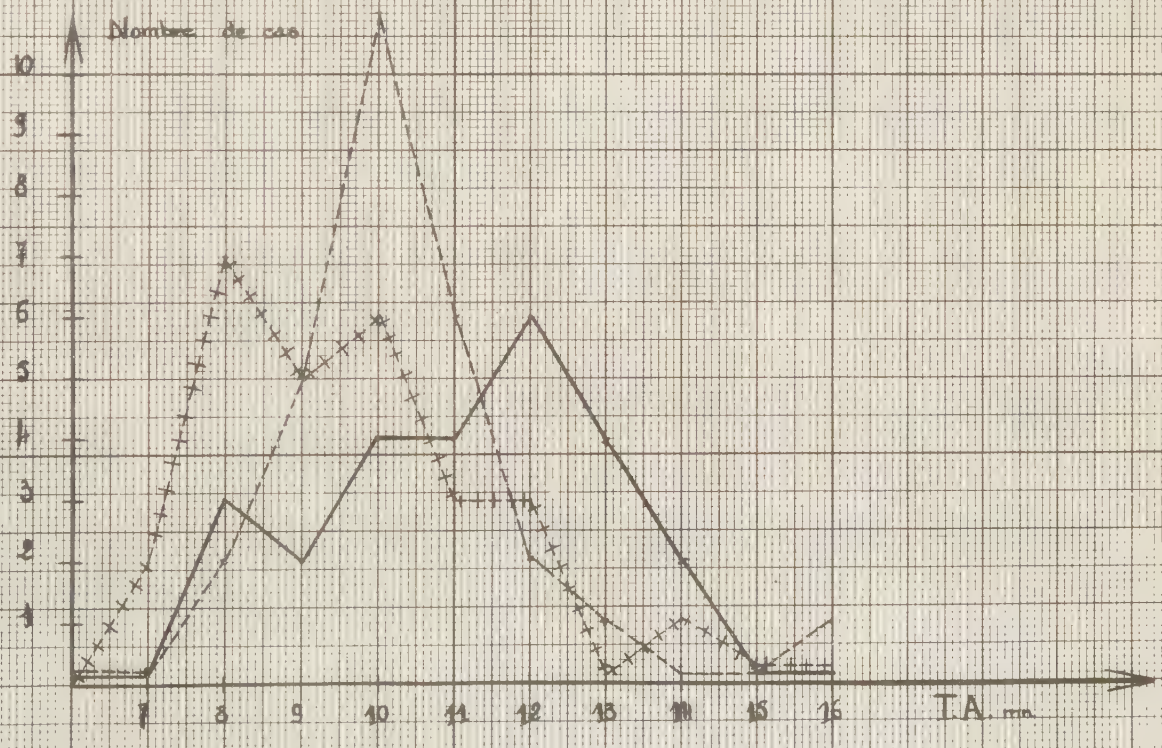
Dans les deux cas, on constate que la courbe des fréquences après traitement s'est déplacée vers les chiffres de tension artérielle inférieurs par rapport aux autres courbes.

Ces graphiques ne permettent que d'avoir une vue globale de l'action du médicament sur les chiffres tensionnels. Pour étudier les résultats en détail, il faut consulter le tableau récapitulatif (tableau n° 2 page 126).

../.



avant repos
avant traitement
+++++ après traitement



- TABLEAU N° 1 -

On peut également pour s'en faire une idée, examiner avec quelles fréquences, on rencontre les diverses variations manométriques :

Variations	Nombre de Malades	
	Sur les chiffres Maxima	Sur les chiffres Minima
+ 2	1	3
+ 1	1	2
0	6	7
- 1	2	6
- 2	3	6
- 3	5	2
- 4	2	0
- 5	4	0
- 6	1	0
- 8	1	1
- 10	1	0

Le traitement a donc fait baisser les chiffres tensionnels maxima chez 19 malades soit 68 % de cas.

Cette baisse a été importante (supérieure à 3 cm de Hg) chez 9 malades soit 32 % de cas.

De même, les chiffres tensionnels minima ont baissé chez 15 malades soit 54 % de cas.

Cette diminution a été supérieure à 1 cm de Hg chez 9 malades soit 32 % des cas.

../.

Un détail très important dans le traitement d'une hypertension artérielle et qui n'apparaît sur aucun des tableaux proposés ici, est la stabilisation des chiffres tensionnels qui met le malade à l'abri des à-coups hypertensifs même si les chiffres de base mesurés au repos restent élevés. Pour apprécier ce facteur, il faut se reporter directement aux courbes des tensions du chapitre VI. Ce fait est particulièrement net pour les observations n° 5, 8, 18, 19, 20, 22 et 26.

Signalons enfin que, dans trois observations, (n° 21, 23, 25) les chiffres minima se sont élevés sous l'action du traitement alors que la maxima restait inchangée (n° 21) ou s'abaissait notablement (n° 23 et 25). Ce phénomène n'a pu trouver d'explications satisfaisantes.

- ACTION SUR LES SIGNES FONCTIONNELS

Les troubles fonctionnels, par leur polymorphisme et par l'impossibilité de chiffrer leur intensité, sont difficiles à classer, à apprécier et à comparer. Il semble cependant que le 2156 TH ait une action bénéfique sur cette manifestation de l'hypertension artérielle qui gêne tant les malades.

En effet, sur 18 malades qui ont présenté des signes fonctionnels, dix (observations n° 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 18, 26 et 27) ont été améliorés par le traitement. Cette amélioration porte essentiellement sur les céphalées, les bourdonnements d'oreille, les déficits intellectuels. Les troubles visuels sont plus difficiles à faire régresser et, parmi les malades que nous avons observés, aucun n'a signalé de progrès sensibles de ce côté.

Signalons en outre que, si la plupart des malades, améliorés sur le plan des chiffres tensionnels, le sont aussi pour les signes fonctionnels, il n'existe cependant pas de parallélisme rigoureux. Parfois, les résultats sont dissociés, voire contradictoires, comme, par exemple, pour les observations n° 3, 5 et 9.

..K.

- ACTION SUR LES SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

Les signes cardiaque, cliniques, électriques et radiologiques ont été peu modifiés par le traitement. Seules, six observations ont noté une amélioration des signes électriques :

- quatre fois (observations n° 1, 2, 5 et 14), il s'agissait d'hypertrophie ventriculaire gauche (révélée onze fois avant traitement). On arrive à un taux de 27 % d'amélioration.
- deux fois (observations n° 16 et 20), l'amélioration a porté sur la lésion sous endocardique (décrite cinq fois avant traitement), soit 40 % des cas.

L'angor, par contre, a nettement régressé puisque 4 malades sur 7 qui en souffraient (observations n° 8, 14, 16 et 17) l'ont vu disparaître presque complètement. On obtient ici un taux de 57 % d'amélioration. Ces résultats ont d'autant plus de valeur qu'il s'agit justement de malades suivis pendant plusieurs mois "en externe".

- ACTION SUR LE BILAN RENAL

Faute de pouvoir pratiquer des bilans en série, il ne nous a pas été permis de tirer des conclusions au sujet de l'action du 2156 TH sur le fonctionnement rénal.

Nous ne disposons d'un bilan après traitement que pour les observations n° 3 et 15. Les résultats sont d'ailleurs contradictoires : en amélioration pour la première, en aggravation pour la seconde.

- ACTION SUR LE FOND D'OEIL

Les fonds d'oeil n'ont, dans l'ensemble, guère été améliorés par le traitement. Seuls les Stades II ont accusé quelques modifications de détail (signes du croisement moins fréquents) sans pour autant pouvoir en tirer des conclusions positives et valables.

../.

- DOSES D'ENTRETIEN

Elles se répartissent selon les fréquences suivantes :

. 3 comprimés dans 2 observations
. 4 comprimés dans 6 observations
. 5 comprimés dans 2 observations
. 6 comprimés dans 13 observations
. 8 comprimés dans 4 observations

Dans 70 % des cas, par conséquent, la dose d'entretien se situe entre quatre et six comprimés (dans 19 observations sur 27).

Dans deux cas (observations n° 8 et 22), il a suffi d'une dose de 3 comprimés par jour pour obtenir un résultat excellent.

Dans quatre cas enfin, nous sommes montés à 8 comprimés. Il faut signaler que 3 de ces observations se sont soldées par un résultat "nul" (observations n° 2, 13 et 15). Il semble donc que lorsque les malades présentent une résistance au traitement, ce n'est pas l'augmentation des doses qui permet d'obtenir un résultat positif.

- TRAITEMENTS ASSOCIES

Pour un certain nombre de malades, nous avons été obligés d'instituer un traitement symptomatique que nous avons associé au 2156 TH. L'hypertension artérielle résultant de mécanismes si complexes, il est bien difficile de savoir si l'un ou l'autre de ces traitements associés n'a pas influencé les résultats. Par exemple, la Théophylline et ses dérivés prescrits chez les emphysémateux et les asthmatiques, en améliorant la fonction respiratoire et l'hématose, en diminuant le travail du coeur sur le petite circulation, ne facilitent-ils pas l'action du traitement hypotenseur ?

Parmi ces traitements associés, nous avons relevé ceux qui, à nos yeux, ont pu aider ou contrarier l'action du 2156 TH :

../.

- Un certain nombre de malades ont reçu des tonicardiaques corrigeant ainsi une partie des troubles hémodynamiques dont l'hypertension artérielle est un reflet.

- Les deux diabétiques ont vu leur diabète amélioré par un traitement insulinique. Or, la correction seule du diabète entraîne souvent une amélioration des troubles vasculaires.

- Presque tous les malades ont reçu des sédatifs (Gardénal à doses filées) pour favoriser le repos et diminuer les phénomènes neurotoniques.

- Ceux d'entre eux qui avaient àleur arrivée un traitement vasodilatateur coronarien, l'ont bien sûr continué dans le Service. Ce traitement existant déjà avant le début de nos observations, n'a pas, par conséquent, influencé l'action du 2156 TH.

- Enfin, un certain nombre de malades qui présentaient quelques signes de rétention hydro-sodée ont reçu du Chlorotiazide à raison de 3 à 4 comprimés par semaine (observations n° 1, 2, 3, 12, 17, 21 et 23). Ce médicament ne semble pas favoriser l'action du 2156 TH puisque sur ces 7 observations nous n'avons que deux résultats bénéfiques (observations n° 1 et 3) soit seulement 29 % de succès.

Rappelons qu'il s'agit là, dans tous les cas, de traitements purement symptomatiques, associés pour améliorer une composante nettement pathologique de l'hypertension. Ces associations ne sauraient donc perturber grandement l'ensemble de nos résultats puisque, toutes choses égales par ailleurs, dans des circonstances semblables, le praticien serait amené à faire la même association.

CHAPITRE VIII

TABLEAU RECAPITULATIF

N°.	S	Age	Terrain	Ancienneté	TA avant repos	TA avant trait.	TA après trait.	Résultat sur les chiffres
1	M	68	Obésité		20-9	21-9	17-9	BON
2	M	68			24-12	21-12	21-10	NUL
3	M	53	Diabète	+	20-10	18-9	20-10	MEDIOCRE
4	M	89	Emphysème		23-13	22-9	19-8	BON
5	F	58			25-12	19-10	18-10	MEDIOCRE
6	F	86		++	26-11	24-8	22-8	MEDIOCRE
7	F	78		++	17-8	17-8	17-8	NUL
8	F	54		++	23-12	21-10	16-8	EXCELLENT
9	F	75		++	25-11	20-10	20-9	NUL
10	F	64	Obésité		23-13	20-11	19-10	NUL
11	M	44	Myopathie	++	23-14	25-10	20-10	BON
12	M	59		++	23-9	28-16	18-8	EXCELLENT
13	F	65		+	20-8	21-10	22-11	NUL
14	M	66	Obésité	++		23-11	18-9	EXCELLENT
15	M	69	Emphysème	+	30-13	23-11	23-10	NUL
16	M	62	Obésité			20-9	17-8	EXCELLENT
17	F	60		++	22-11	23-11	21-11	MEDIOCRE
18	F	59		+	21-12	23-12	17-9	EXCELLENT
19	F	58			20-12	18-10		
20	F	62	Obésité		22-10	20-10	15-7	EXCELLENT
21	F	59		++	28-14	23-10	23-14	NUL
22	M	36	Obésité	++	21-13	18-10	15-8	EXCELLENT
23	F	51	Obésité	++	22-12	21-10	18-12	MEDIOCRE
24	M	19		+	17-10	19-11	19-11	NUL
25	M	39		++	25-10	25-10	21-12	MEDIOCRE
26	F	59	Diabète	+	21-8	24-9	16-7	EXCELLENT
27	F	49		++	17-11	17-11	14-9	EXCELLENT
28	F	53		++		23-13	21-12	MEDIOCRE

- TABLEAU RECAPITULATIF -

SF	Résultat sur les SF	Angor	Action sur angor	ECG	Action sur ECG	Accidents vasculaires céréb.	Téficit rénal	FO	Résultats globaux	Effets secondaires	Durée	Dose d'entretien en comp.
				HVG	++		0	Nal	BON	2	14 mois	6
				HVG	+	+	0	St 2	NUL	2	15 mois	8
++	BON			BdBD		+	++	St 3	BON		11 mois	8
++	BON			LsE			0	St 1	BON	3	19 jours	5
++	BON			HVG	++			St 2	BON		14 jours	6
+	MEDIOCRE			Nal		+			MEDIOCRE	3	21 jours	6
				HVG					NUL		16 jours	6
++	EXC.	+	+	HVG		++	++	St 2	EXC.		6 mois	3
++	BON			Nal			0	St 1	MEDIOCRE		3 mois	5
				Nal			0	St 2	NUL		16 jours	4
				HVG			0	St 1	INTOL.	1	3 jours	6
+	BON			HVG			++	St 1	INTOL.	1-2	17 jours	6
++	NUL	+	0	BdBG			+	St 1	NUL		2 mois	8
+	BON	+	+	HVG	+		+	St 1	EXC.	1	3 mois	6
		+	0	LsE			+	St 2	NUL		4 mois	8
		+	+	LsE	+		0	St 1	EXC.		4 mois	6
+	NUL	+	+	LsE			++		MEDIOCRE	1-2	5 mois	6
+	EXC.			Nal			++	St 2	EXC.	2-3	11 mois	4
++	INTOL.	+	0	Nal			++		INTOL.	4	2 jours	
++	?			LsE	+		++	St 2	EXC.		17 jours	4
				HVG		+	+	St 2	NUL		2 mois	6
				Nal			+	Nal	EXC.		13 jours	3
++	NUL			Nal			++	St 1	INTOL.	4	16 jours	6
+	NUL			Nal			0	Nal	NUL		12 jours	4
++	NUL			HVG		+	+	Nal	MEDIOCRE		31 jours	6
+	BON			HAG			+	St 3	EXC.		2 mois	6
+	BON			Nal			+		BON	1-2-3	2 mois	4
				HVG			+	Nal	MEDIOCRE		2 mois	4

- TABLEAU N° 2 -

CHAPITRE IX -

- C O N C L U S I O N S -

- CONCLUSION -

Il nous était proposé d'étudier l'action thérapeutique d'un nouveau médicament hypotenseur le 2156 TH qui est l'association de deux corps chimiques dont nous avons résumé les propriétés pharmacodynamiques.

Il s'agit de :

- l'Hydracarbazine (1325 TH) dérivé chimique des hydralazines dont l'action hypotensive est lente, douce et durable.
- la Pempidine, ganglioplégique nouveau d'action rapide, intense et brève.

Nous avons rapporté les observations de 28 malades hypertendus traités par ce médicament.

L'activité du traitement, envisagée de façon globale, a donné :

- 25 % de Résultats EXCELLENTS
- 18 % de Résultats BONS

Soit au total :

43 % de RESULTATS BENEFIQUES

L'analyse de ces résultats permet de constater que :

- Les chiffres tensionnels ont baissé de façon valable dans 43 % des cas
- Les signes fonctionnels ont régressé dans 56 % des cas

../.

- L'Angor a quasiment disparu dans 57 % des cas.

Il semble que la meilleure indication de ce médicament revienne aux hypertensions artérielles relativement récentes à chiffres tensionnels moyennement élevés. Il paraît agir mieux chez les malades accusant des signes fonctionnels ou porteurs d'un déficit rénal important.

Les effets secondaires, déjà signalés par le fabricant, se sont révélés dans l'ensemble peu gênants. Il peut s'agir :

- De constipation : elle est très fréquente et ne devient que très rarement importante. Elle cède le plus souvent spontanément ou sous l'action de quelques laxatifs doux.
- D'hypotension orthostatique qui peut être génératrice de vertiges, de troubles visuels et même parfois de lipothymies. Heureusement, elle est plus rare et ne se voit que dans un cas sur cinq environ. Elle disparaît spontanément et rapidement lors de la réduction des doses de médicament.

Quatre fois, nous avons dû interrompre le traitement, mal supporté par le malade. Parmi ces observations, une seule peut être considérée comme une véritable intolérance, résultant de façon certaine de l'action du médicament, disparaissant à son interruption, réapparaissant lors de sa reprise. Les trois autres sont sujettes à discussion.

../.

Il paraît indispensable de commencer le traitement par une posologie très faible, de un ou deux comprimés par jour, et de n'augmenter les doses que très progressivement si on veut éviter des chutes brutales des chiffres tensionnels.

La dose d'entretien se situe dans la plupart des cas entre quatre et six comprimés par jour.

Le 2156 TH n'a pas la prétention d'améliorer la totalité des hypertensions. Cependant, les résultats obtenus sont tout à fait honorables et ce médicament mérite sa place dans l'arsenal des thérapeutiques hypotensives.

Vu le Président de Thèse
Pr. Yves BOUVRAIN

Vu le Doyen de la Faculté
Pr. G. BROUET

Vu le permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de PARIS
Jean ROCHE

CHAPITRE X

B I B L I O G R A P H I E

- BETOURNE CL. et CLAUVEL J.P.
"L'hypertension des artèriopathies."
Vie Ded.- 46 - I27 - (Janvier 1965).

- BIRKENHAGER
Synopsis:"The ganglion blocking drugs".
Néd. Tijdschr. Geneesk. - 104 - 335 - (1960)

- BURN et GIBBONS.
"The action of Mecamylamine and oh Pempidine".
Lance - 1 - (7330) - 414,415 - (22 Février I964)

- CASENTINI et VILLANI.
"Effet de la pempidine sur l'hypertension artérielle expérimentale chez le rat".
Atti. Acad. Med. Lombarda - 15 - 380,382 - (I960)

- DATEY, KURIEN et SHAH.
"Le tartrate de pempidine comme hypotenseur".
Exc. Med. Card. Dis. - 4 - N°10 - 853 - (Octobre 1960)

- DHAWAN et BHARGAVA.
"Action vasopressive centrale de la Pempidine".
Brit. J. Pharmacol. et Themother. - 15 - N°2 - 215,218 - (Juillet 1960)

- DOLLERY, EMSLIE-SMITH, HUGGLETON.
"Concentration plasmatique de la Pempidine chez les hypertendus".
Brit. Med. J. - N°5172 - 521,523 - (20 Février I960)

- DOLLERY, EMSLIE-SMITH, HUGGLETON.
"Action du Chlorothiazide sur la Pempidine chez l'homme".
J. Physiology - 149 - 81,82 - (6 Novembre 1959)

- DRACHEVA.
"Les ganglioplégiques dans le traitement de l'hypertension chez les malades agés".
Exc. Med. Cardiovasc. - 8 - N°12 - 918,919 - (Décembre 1964)

- GIBB, HODGSON, ROMANOVSKI, GETTMAN, HOLYK, MURRAY.
"Effet de certains ganglioplégiques sur l'hypertension expérimentale du rat provoquée par la DOCA et le régime salé".
Canad. Pharm. J. - 92 - 8 - 401,402 - (Aout 1959)

../.

- GUILLEMAN P.
"Les nouveaux médicaments hypotenseurs. Leurs indications thérapeutiques".
Rev. du Prat. - 14 - N°24 - 3049,3061 - (21 Septembre 1964)

- HALLWRIGHT.
"Guanéthidine in hypertension : Witness for the defense".
New Zealand Med. J. - Vol. 61 - N°358 - 322,323 - (Juin 1962)

- HAMILTON, ROSENHEIM, TURNER, HARINGTON.
"The drug treatment of hypertension".
Proc. of the Roy. Soc. of Med. - Vol 55 - N°4 - 277,286 - (Avril 1962)

- HOLBOLTH.
"Paralytic ileus caused by Pempidine potentiated with Rontyl (Chlorotiazide derivative)".
Ugeskrift for Laeger - 121 - N°13- 504.506 - (Mars 1959)

- LAGRUE G. et MEYER PH.
"L'hypertension artérielle des néphropathies unilatérales".
Vie Med. - 46 - 69,74 - (Janvier 1965)

- LAURENCE, MOULTON, ROSENHEIM.
"Comparaison à court terme de deux hypotenseurs".
Clin. Pharm. Therap. - 1 - N°5 - 617-623 - (Septembre/Octobre 1960)

- LENEGRE J.
"La maladie hypertensive".
Rev. du Prat. - T.3 - N°11 - 703,721 - (11 Avril 1953)

- MAC KEOWN T.
"Population Study of arterial pressure".
Am. Heart j. - 67 - 569 - (Avril 1964)

- MATHISEN.
"Le tartrate de Pempidine dans l'hypertension".
J. Amer. Med. Ass. - 173 - (2) - 214 - (14 Mars 1960)

- MILNE.
"La Pempidine et autres produits dans l'hypertension".
The Practitioner - 182 - 366,373 - (Mars 1959)

- MINE T.
"Faut-il soigner les hypertensions et comment?"
La Clinique - T;59 - N°601 - 695,699 - (Novembre 1964)

../.

- NORTH, WILLIAMS, HOWIE.
"Traitement de l'hypertension grave par les ganglioplégiques".
Brit. Med. J. N°5237 - 1426,1429 - (20 Mai 1961)

- PALMER, ABERDEEN.
"Hypertension management by hypotensive drugs : Choise and indication".
Practitioner - 193 - N°1153 - 43 - (1964)

- PASSA Ph.
"Les traitements de l'hypertension artérielle dite essentielle".
Cah. R. M. F. - 79 - 273 - (Mai 1964)

- PATEL, GULATI, GOKHALE.
"Effet cardiaque des ganglioplégiques et de quelques autres produits".
Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. - 138 - N°3/4 - 348,357 - (Juin 1962)

- PHILIPPOT, DENYS, DALLEMAGNE.
"Action dengliopléglque de quelques dérivés de la 2,2,6,6 tétraméthyl-pipéridine".
Arch. Int. Pharm. Ther. Belg. - 135 - 3/4 - 273,280 - (Février 1962)

- POUMAILLOUX M., CALLEROT L., GRANIER J.
"Etude critique des Hydrazinophtalazines".
Ext. Arch. Mal. Coeur - N°4 - 351,368 - (Avril 1956)

- PY J.
"Conduite à tenir en présence d'une hypertension artérielle permanente".
Thérapie - 19 - 185 - (Aout 1964)

- ROBEL P.
"Les hypertensions artérielles d'origine cortico-surénalienne".
Vie Med. - 46 - 117-124 - (Janvier 1965)

- SMIRK.
"Développements récents dans le traitement de l'hypertension".
Amer. Heart. J. - 61 - N°2 - 272,280 - (Février 1961)

- SOMERS.
"La pempidine dans l'hypertension".
Brit. Med. J. - N°5218 - 13,15 - (7 Janvier 1961)

- TCHERDAKOFF Ph. et MILLIEZ P.
"Hypertension artérielle et hyperaldostéronisme secondaire".
Revue du Prat. T.14 - N°18 - 2325,2332 - (21 Juin I964)

../.

- TULLOCH.
"Management of hypertension".
Cent. Afric. Journ. of Med. - Vol.8 - N°6 - 209,212 - (Juin 1962)

- TURNER.
"Management of hypertension".
Cur. Medic. and Drugs - Vol.2 - N°3 - 14,22 - (Novembre 1961)

- TURNER, LOWTHER.
"Ganglio-blocking drugs in the management of hypertension".
Practitioner, G. B. - 186 - N°1111 - 63,71 - (Janvier 1961)

- WITCHITZ S. et CHICHE P.
"Utilisation d'une médication à double action vasculaire dans l'hypertension artérielle permanente".
Cah. Col. de Med. - N°5 - 7 - 331,335 - (1966)